



(19) REPUBLIKA HRVATSKA  
DRŽAVNI ZAVOD ZA  
INTELEKTUALNO VLASNIŠTVO

(21) Broj prijave:

HR P20000310A A2



HR P20000310A A2

## (12) PRIJAVA PATENTA

(51) Int. Cl.<sup>7</sup>: C 07 D 495/05  
A 61 K 31/55  
A 61 P 35/00

(22) Datum podnošenja prijave patenta:  
(43) Datum objave prijave patenta:

17.05.2000.  
28.02.2002.

(71) Podnositelj prijave:  
(72) Izumitelji:

Pliva d.d., Ulica grada Vukovara 49, 10000 Zagreb, HR  
Miaden Merćep, Majstora Radonje 10, 10000 Zagreb, HR  
Milan Mesić, Slavonskog 8, 10000 Zagreb, HR  
Dijana Pešić, Prokljanska 18, 22000 Šibenik, HR  
Željko Županović, Argentinska 2, 10000 Zagreb, HR  
Boška Hrvčić, Školska 45, 10410 Velika Gorica, HR

(54) Naziv izuma:

NOVI DIBENZOAZULENSKI SPOJEVI KAO INHIBITORI FAKTORA NEKROZE TUMORA

(57) Sažetak: Izum se odnosi na dibenzoazulenske spojeve prikazane strukturom I kao i na njihove farmaceutske pripravke u svrhu inhibicije faktora nekroze tumora alfa (od engl. tumor necrosis factor alfa TNF- $\alpha$ ), interleukina 1 (IL-1) u sisavaca u svim bolestima i stanjima kod koje se ovi medijatori pojačano izlučuju. Spojevi, koji su predmet izuma pokazuju i analgetsko djelovanje te se mogu koristiti za ublažavanje boli.

HR P20000310A A2

## OPIS IZUMA

Ovaj se izum odnosi na nove derivate 1-tiadibenzoazulena, njihove farmakološki prihvatljive soli i solvate kao i prodrug oblike, postupke za njihovu pripremu i njihove anti-inflamatorne učinke, a ponaosob inhibiciju produkcije faktora nekroze tumora- $\alpha$  (TNF- $\alpha$  od engl. tumor necrosis factor- $\alpha$ ), produkcije interleukina-1 (IL-1) te njihovo analgetsko djelovanje.

Stanje na području tehnike

Do danas su u literaturi opisani 1-tiadibenzoazuleni koji su na položaju 2 supstituirani metilom, metil ketonom, nitro grupom ili derivatom karboksilne skupine (Cagniant P i G Kirsch, *C. R. Hebd. Seances Acad. Sci.*, 1976, 283:683-686). Međutim, prema našim saznanjima i dostupnim literaturnim podacima derivati 1-tiadibenzoazulena opisani općom strukturom I kao niti njihovi mogući načini pripreme do sada nisu poznati. Isto tako nije poznato da 1-tiadibenzoazuleni posjeduju anti-inflamatorni učinak.

TNF- $\alpha$  je 1975 definiran kao serumski faktor induciran endotoksinom i koji uzrokuje nekrozu tumora *in vitro* i *in vivo* (Carswell EA et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 1975, 72:3666-3670). Osim antitumorske aktivnosti TNF- $\alpha$  posjeduje i brojne druge biološke aktivnosti važne u homeostazi organizma te u patofiziološkim stanjima. Glavni izvori TNF- $\alpha$  su monociti-makrofagi, T limfociti i mast stanice.

Otkriće da anti-TNF- $\alpha$  protutijela (cA2) imaju učinak u tretiranju oboljelih od reumatoidnog artritisa (RA) (Elliott M et al., *Lancet* 1994, 344:1105-1110) je dovelo do povećanog interesa za pronalaženje novih inhibitora TNF- $\alpha$  kao mogućih potentnih lijekova za RA. Reumatoidni artritis je autoimuna kronična upalna bolest karakterizirana ireverzibilnim patološkim promjenama na zglobovima. Osim u RA TNF- $\alpha$  antagonisti mogu se primijeniti i kod brojnih patoloških stanja i bolesti kao što su spondilitis, osteoartritis, giht, i ostala artrična stanja, sepsa, septički šok, toksični šok sindrom, atopijski dermatitis, kontaktni dermatitis, psorijaza, glomerulonefritis, lupus eritematosus, skleroderma, asthma, kaheksija, kronična opstruktivna plućna bolest, kongestivni zastoj srca, rezistencija na inzulin, plućna fibroza, multipla skleroza, Chron-ova bolest, ulcerativni kolitis, virusne infekcije i AIDS.

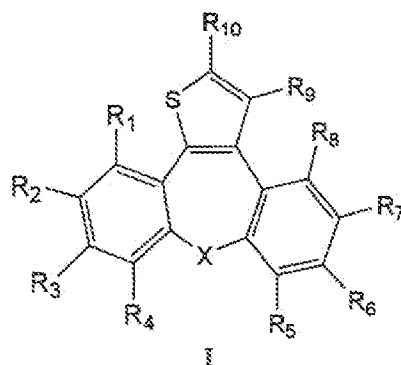
Dokazi za biološku važnost TNF- $\alpha$  dobiveni su u *in vivo* eksperimentima na miševima kojima su inaktivirani geni za TNF- $\alpha$  ili njegov receptor. Takve su životinje rezistentne na kolagenom inducirani artritis (Mori L et al., *J. Immunol.* 1996, 157:3178-3182) i na endotoksinom izazvani šok (Pfeffer K et al., *Cell* 1993, 73:457-467). U pokusima sa životinjama kod kojih je razina TNF- $\alpha$  povišena dolazi do kroničnog upalnog poliartritisa (Georgopoulos S et al., *J. Inflamm.* 1996, 46:86-97; Keffer J et al., *EMBO J.* 1991, 10:4025-4031) čiju sliku ublažavaju inhibitori produkcije TNF- $\alpha$ . Tretman ovakvih upalnih i patoloških stanja obično uključuje aplikaciju nesteroidnih protu-upalnih lijekova, a u težim oblicima daju se soli zlata, D-pencilinamin ili metotreksat. Navedeni lijekovi djeluju simptomatski ali ne zaustavljaju patološki proces. Novi pristupi u terapiji reumatoidnog artritisa zasnivaju se na lijekovima kao što su tenidap, leflunomide, ciklosporin, FK-506 te biomolekulama koje neutraliziraju djelovanje TNF- $\alpha$ . Na tržištu se trenutno nalaze fuzijski protein solubilnog receptora za TNF etanercept (Enbrel, Immunex/Wyeth) te kimeričko monoklonsko protutijelo miša i čovjeka infliximab (Remicade, Centocor). Osim u terapiji RA, etanercept i infliximab su odobreni i u liječenju Chronove bolesti (*Exp. Opin. Invest. Drugs* 2000., 9, 103.).

U terapiji RA uz inhibiciju sekrecije TNF- $\alpha$  je važna i inhibicija sekrecije IL-1 jer je IL-1 važan citokin u staničnoj regulaciji i imunoregulaciji te u patofiziološkim stanjima kao što je upala (Dinarello CA et al., *Rev. Infect. Disease*, 1984, 6:51). Poznate biološke aktivnosti IL-1 su: aktivacija T-stanica, indukcija povišene temperature, stimulacija sekrecije prostaglandina ili kolagenaze, kemotaksija neutrofila te smanjenje nivoa željeza u plazmi (Dinarello CA, *J. Clinical Immunology*, 1985, 5:287). Poznata su dva receptora na koji se IL-1 može vezati: IL-1RI i IL-1RII. Dok IL-1RI prenosi signal intracelularno IL-1RII se nalazi na površini stanice ali ne prenosi signal unutar stanice. Budući da veže IL-1 kao i IL-1RI, IL-1RII može djelovati kao negativni regulator učinaka IL-1. Osim toga mehanizma regulacije prijenosa signala u stanicama je prisutan i još jedan prirodni antagonist IL-1 receptora (IL-1ra). Ovaj protein se veže na IL-1RI ali ne prenosi nikakav signal. Međutim njegova potentnost u zaustavljanju prijenosa signala nije velika te je potrebna 500 puta veća koncentracija istog od IL-1 da bi se postigao prekid u prijenosu signala. Rekombinantni humani IL-1ra (Amgen) je testiran klinički (Bresnahan B et al., *Arthrit. Rheum.* 1996, 39:73) i dobiveni rezultati ukazuju na poboljšanje kliničke slike kod 472 pacijenta oboljela od RA u odnosu na placebo. Ovi rezultati upućuju na važnost inhibicije djelovanja IL-1 pri tretiranju bolesti kao što je RA, kod kojih je IL-1 produkcija poremećena. Budući da postoji sinergijsko djelovanje TNF- $\alpha$  i IL-1, dibenzoazuleni mogu biti primjenjivani u tretiranju stanja i bolesti vezanih uz povećano lučenje TNF- $\alpha$  i IL-1.

Prema poznatom i utvrđenom stanju tehnike 1-tiadibenzoazulenski spojevi, koji su predmet ovog izuma, njihove farmakološki prihvatljive soli, hidrati, prodrug forme te farmaceutski pripravci koje ih uključuju u svoj sastav nisu do danas opisani. Isto tako niti jedan od spojeva koji su predmet ovog izuma nije opisan kao anti-inflamatorna supstanca, inhibitor sekrecije TNF- $\alpha$ , inhibitor sekrecije IL-1 niti kao analgetik.

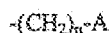
Rješenje tehničkog problema

Ovaj se izum odnosi na spojeve opisane općom strukturom I, derivate 1-tiadibenzozulena, njihove farmakološki prihvatljive soli i solvate prikazane strukturom I



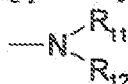
naznačene time da:

X može biti  $\text{CH}_2$ , ili heteroatom kao O, S,  $\text{S}(=\text{O})$ ,  $\text{S}(=\text{O})_2$  ili  $\text{NR}_{13}$  gdje  $\text{R}_{13}$  ima značenje vodika,  $\text{C}_{1-6}$  alkila,  $\text{C}_{1-6}$  alkilkarbonila, arikarbonila,  $\text{C}_{1-6}$  alkilsulfonila ili ariksulfonila a  $\text{R}_1$ ,  $\text{R}_2$ ,  $\text{R}_3$ ,  $\text{R}_4$ ,  $\text{R}_5$ ,  $\text{R}_6$ ,  $\text{R}_7$ ,  $\text{R}_8$ ,  $\text{R}_9$  neovisno jedan o drugom označavaju supstituente koji mogu biti vodik, halogeni (fluor, klor ili brom); ili  $\text{C}_1$ - $\text{C}_7$  alkili, alkenili, arili ili heteroarili; ili mogu biti različite skupine: halometil, hidroksi,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_7$  alkoksi ili ariksoksi,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_7$  alkiltio ili ariktio,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_7$  alkilsulfoni, cijano, amino, mono i di  $\text{C}_1$ - $\text{C}_7$  supstituirani amini, derivati karboksilne skupine ( $\text{C}_1$ - $\text{C}_7$  karboksilne kiseline i njihovi anhidridi,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_7$  nesupstituirani-, mono- di- supstituirani amidi,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_7$  alkil ili aril esteri),  $\text{C}_1$ - $\text{C}_7$  derivati karboksilne skupine ( $\text{C}_1$ - $\text{C}_7$  alkil ili aril karbonili), a  $\text{R}_{10}$  mogu biti supstituenti kao što su:  $\text{C}_2$ - $\text{C}_{15}$  alkili,  $\text{C}_2$ - $\text{C}_{15}$  alkenili,  $\text{C}_2$ - $\text{C}_{15}$  alkinili, arili ili heteroarili,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_{15}$  haloalkili,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_{15}$  hidroksialkili,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_{15}$  alkiloksi,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_{15}$  alkiltio,  $\text{C}_3$ - $\text{C}_{15}$  alkilkarbonili,  $\text{C}_2$ - $\text{C}_{15}$  alkilkarboksilna kiselina,  $\text{C}_2$ - $\text{C}_{15}$  alkilesteri,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_{15}$  alkilsulfonili,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_{15}$  alkilarilsulfonili, ariksulfonili i  $\text{C}_1$ - $\text{C}_{15}$  alkilamini prikazani općom strukturom



gdje n ima značenje 1-15 gdje jedna ili više metilenskih skupina može biti zamjenjena atomom kisika ili sumpora, a, A ima značenje:

peteročlanog ili šestočlanog zasićenog ili nezasićenog prstena s jednim, dva ili tri heteroatoma ili značenje



gdje  $\text{R}_{11}$  i  $\text{R}_{12}$  neovisno jedno o drugom imaju značenje vodika,

$\text{C}_1$ - $\text{C}_7$  alkila, alkenila, alkinila, arila ili heteroarila, ili heterocikla s 1-3 heteroatoma

U izumu upotrijebljeni termini su definirani kao što je dalje navedeno osim ako nije drugačije specificirano.

"Alkil" ima značenje monovalentnog alkana (ugljikovodika) iz kojeg je izveden radikal koji može biti ravnolančani, razgranati, ciklički ili kombinacija ravnolančanih i cikličkih te razgranatih i cikličkih ugljikovodika. Preferirani ravnolančasti ili razgranati alkili uključuju: metil, etil, propil, *iso*-propil, butil, *sec*-butil i *t*-butil. Preferirani cikloalkili uključuju ciklopentil i cikloheksil. Alkil isto tako predstavlja i ravnolančanu ili razgranatu alkilnu skupinu koja sadrži ili je prekinuta cikloalkilnim dijelom.

"Alkenil" ima značenje ugljikovodičnog radikala koji je ravnolančan, razgranat, ciklički ili je kombinacija ravnolančanih i cikličkih te razgranatih i cikličkih ugljikovodika, a ima najmanje jednu ugljik-ugljik dvostruku vezu. Najčešće se ovdje misli na etenil, propenil, butenil i cikloheksenil. Kao što je gore opisano u slučaju opisa "alkila", alkenil može biti ravnolančasti, razgranati ili ciklički, a dio alkenilne grupe može sadržavati dvostruke veze i isto tako može biti supstituiran kada se radi o supstituiranoj alkenilnoj skupini. Alkenil isto tako predstavlja i ravnolančanu ili razgranatu alkenilnu skupinu koja sadrži ili je prekinuta cikloalkenilnim dijelom.

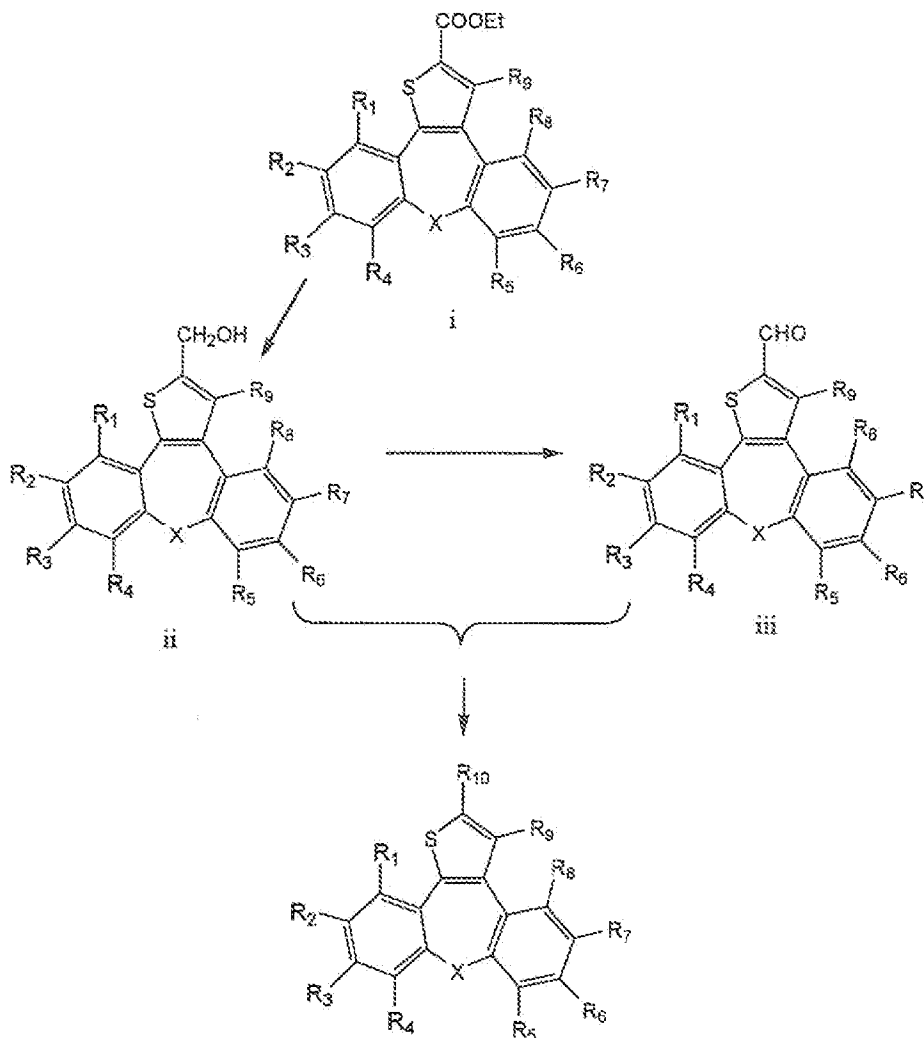
"Alkinil" ima značenje ugljikovodičnog radikala koji je ravnolančan ili razgranat i sadrži najmanje jednu a najviše tri trostruke ugljik-ugljik veze. Najčešće se ovdje misli na etenil, propinil i butinil grupu.

"Aril" ima značenje aromatskog prstena npr. fenil, supstituirani fenil i slične skupine, kao i prstenovi koji su stopljeni (fuzirani) kao npr. naftil i sl. Aril sadrži najmanje jedan prsten s najmanje 6 ugljikovih atoma ili dva prstena s ukupno 10 ugljikovih atoma, te s naizmjeničnim dvostrukim (rezonantnim) vezama između ugljikovih atoma (najčešće fenil i naftil). Aril skupine mogu biti dodatno supstituirane s jednim ili dva supstituenta koji mogu biti halogeni (fluor, klor i brom), te hidroksi, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> alkili, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> alkoksi ili ariloksi, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> alkiltio ili ariltio, alkilsulfonil, cijano ili amino skupine.

"Heteroaril" ima značenje monocikličkog ili bicikličkog aromatskog ugljikovodika koji sadrži najmanje jedan heteroatom kao što su O, S ili N pri čemu su ugljik ili dušik mjesta vezivanja za osnovnu strukturu. Heteroaril može biti dodatno supstituiran s halogenom ili CF<sub>3</sub> grupom, te nižim alkilom kao što su metil, etil ili propil. Heteroaril ima značenje aromatske i djelomično aromatske skupine s jednim ili više heteroatoma. Primjeri ovog tipa su: tiofen, pirof, imidazol, piridin, oksazol, tiazol, pirazol, tetrazol, pirimidin, pirazin i triazin.

Daljnji predmet ovog izuma se odnosi na postupak za pripremu derivata dibenzoazulena prikazanih formulom I. Ovi se spojevi mogu pripremiti iz tiofenskih estera opće strukture I gdje svi radikali i simboli imaju značenje kako je ranije navedeno tj. gdje radikali R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub>, R<sub>8</sub> i R<sub>9</sub> imaju značenje kako je ranije naznačeno, a R<sub>10</sub> ima značenje etoksikarbonila (Cagniant P i G Kirsch, *C. R. Hebd. Seances Acad. Sci.*, 1976, 283:683-686). Daljnjim se reakcijama ovi esteri prevode u ostale supstituente definirane kao R<sub>10</sub>.

Te reakcije uključuju redukciju estera do odgovarajućeg alkohola ili aldehida, alkilaciju i druge nukleofilne reakcije na etoksikarbonilnoj skupini (Shema I).



I  
Shema I

Redukcija etoksikarbonilne skupine provodi se metalnim hidridima te se dobiva alkohol ( $R_{10}$  = hidroksimetil). Ova se reakcija provodi u pogodnim nepolarim otapalima (najbolje alifatskim eterima) na temperaturi od 0 do 36°C u trajanju od 1-5 sati. Izolacija i pročišćavanje spojeva može se provesti prekriztalizacijom ili kolonskom kromatografijom.

- 5 Reakcijom alkohola opće strukture I gdje je  $R_{10}$  = hidroksimetil i klorida prikazanim formulom II



II

gdje simboli n i A imaju značenje kako je to ranije naznačeno dobivaju se  $\omega$ -aminoeteri opisani općom strukturom I.

- 10 Navedene reakcije provedene su pri temperaturi od 20 do 100°C kroz 1-24 sata u uvjetima phase-transfer katalize u dvofaznom sustavu (najbolje 50% NaOH-toluen) u prisutnosti phase-transfer katalizatora (najbolje benzil-trietil-amonij-klorida, benzil-trietil-amonij-bromida, cetil-trimetil-bromida). Nastali produkti su nakon obrade reakcijske smjese izolirani prekriztalizacijom ili kromatografijom na stupcu silikagela.

- 15 Oksidacijom alkohola opće strukture I gdje je  $R_{10}$  = hidroksimetil s piridinil-dikromatom ili piridinil-klorokromatom dobiva se aldehid opće strukture I gdje je  $R_{10}$  = CHO. Reakcija se provodi u diklorometanu pri sobnoj temperaturi u trajanju od 2 do 5 sati. Nastali aldehid se pročišti propuštanjem kroz kolonu florisila ili silikagela.

- 20 Reakcija aldehida opće strukture I gdje je  $R_{10}$  = CHO s različitim odgovarajućim fosforinim ilidima rezultira nastajanjem spojeva opće strukture I kod kojih je  $R_{10}$  opisan kao što je to prije navedeno, a koji u položaju 2 lanca koji označava  $R_{10}$  imaju alensku funkcionalnost. Ove se reakcije provode u bezvodnim otapalima kao što su toluen, benzen ili heksan na temperaturi refluksa otapala 3 do 5 sati. Dobiveni produkti pročišćeni su kolonskom kromatografijom.

- 25 Hidrogenacijom spojeva I kod kojih  $R_{10}$  sadrži jednu ili više dvostrukih ugljik-ugljik veza dobivaju se spojevi opće strukture I kod kojih  $R_{10}$  ima zasićeni lanac. Ovakve se reakcije najčešće provode uz 5%-tni paladij na aktivnom ugljiku uz tlak vodika od 10 do 60 PSI u etanolu, etil-acetatu ili drugim za to pogodnim otapalima. Filtriranjem i uparavanjem otapala dobivaju se zasićeni produkti koji se prekriztalizacijom ili kolonskom kromatografijom na silikagelu mogu pročišćiti do željene čistoće.

- 30 Farmaceutski prikladne soli spojeva koji su predmet ovog izuma uključuju soli s anorganskim (klorovodična, bromovodična, fosforna, metafosforna, dušična i sumporna kiselina) i organskim (vinska, octena, trifluorocena, limunska, maleinska, mliječna, fumarna, benzojeva, sukcinska, metansulfonska, p-toluensulfonska kiselina).

- 35 Daljnji predmet ovog izuma se odnosi na upotrebu predmetnih spojeva u liječenju inflamatornih bolesti i stanja, a posebno u svim bolestima i stanjima izazvanim prekomjernim lučenjem TNF- $\alpha$  i IL-1.

- 40 Efektivna doza inhibitora produkcije citokina ili medijatora upale koji je predmet ovog izuma ili farmakološki prihvatljive soli istih su upotrebljivi u proizvodnji lijekova za liječenje i profilaksu bilo kojeg patološkog stanja ili bolesti koje je izazvano prekomjernom nereguliranom produkcijom citokina ili medijatora upale.

Ovaj se izum više specifično odnosi na efektivnu dozu inhibitora TNF- $\alpha$  koja se može odrediti uobičajenim metodama.

- 45 Ovaj se izum nadalje odnosi na farmaceutski pripravak koji sadrži efektivnu netoksičnu dozu spojeva koji su predmet ovog izuma kao i farmaceutski prihvatljive nosioce ili otapala.

- 50 Priprava farmaceutskih pripravaka može uključivati miješanje, granuliranje, tabletiranje, otapanje sastojaka. Kemijski nosači mogu biti kruti ili tekući. Kruti nosači mogu biti: laktoza, sukroza, talk, želatin, agar, pektin, magnezijev stearat, masne kiseline i sl. Tekući nosači mogu biti sirupi, ulja kao maslinovo suncokretovo ili sojino ulje, voda i sl. Slično tomu, nosač može još sadržavati i komponentu za usporeno otpuštanje aktivne komponente kao npr. gliceril monostearat ili gliceril distearat. Razni oblici farmaceutskih pripravaka mogu biti primjenjeni. Tako ako je upotrebljen kruti nosač to mogu biti tablete, tvrde želatinozne kapsule, puder, ili zrnca koja se mogu davati u kapsulama per os. Količina tvrdog nosača može varirati ali je uglavnom od 25 mg do 1 g. Ako je upotrebljen tekući nosač, preparat bi bio u formi sirupa, emulzije, mekih želatinoznih kapsula, sterilnih injektabilnih tekućina kao što su ampule ili nevedenih tekućih suspenzija.

- 60 Spojevi koji su predmet ovog izuma mogu se aplicirati per os, parenteralno, lokalno, intranasalno, intrarektalno i intravaginalno. Parenteralni način ovdje ima značenje intravenozne, intramuskularne i subkutane aplikacije. Odgovarajuće pripravke spojeva koji su predmet ovog izuma moguće je primjenjivati u profilaksi ali i u tretmanu raznih bolesti i patoloških inflamatornih stanja koja su uzrokovana prevelikom nereguliranom produkcijom citokina ili medijatora upale, u prvom redu TNF- $\alpha$ . Tu spadaju reumatoidni artritis, reumatoidni spondilitis, osteoartritis, i druga

artritična patološka stanja i bolesti, ekcemi, psorijaza kao i druga upalna stanja kože kao što su opekotine izazvane UV zračenjem (suncane zrake i sl. UV izvori), upane bolesti oka, Chron-ova bolest i ulcerativni kolitis i astma.

Inhibitorski učinak spojeva koji su predmet ovog izuma na sekreciju TNF- $\alpha$  i IL-1 određen je sljedećim *in vitro* i *in vivo* eksperimentima:

#### Određivanje lučenja TNF- $\alpha$ i IL-1 u mononuklearnim stanicama periferne krvi čovjeka *in vitro*

Humane mononuklearne stanice periferne krvi (PMBC, od engleskog peripheral blood mononuclear cells) pripremljeni su iz heparinizirane pune krvi nakon odvajanja PMBC na Ficoll-Hypaque (Amersham-Pharmacia). Za određivanje razine TNF- $\alpha$   $3.5-5 \times 10^4$  stanica je kultivirano u ukupnom volumenu od 200  $\mu$ l 18 do 24 sata na mikrotitrskim pločicama sa ravnim dnom (96 bunarića, Falcon) u RPMI 1640 mediju u koji je dodano 10 % toplinom inaktiviranog AB seruma čovjeka (Hrvatski zavod za transfuzijsku medicinu, Zagreb), 100 jedinica/ml penicilina, 100 mg/ml streptomycina i 20 mM HEPES (GIBCO). Stanice su inkubirane na 37°C u atmosferi s 5% CO<sub>2</sub> i 90% vlage. U negativnoj kontroli stanice su kultivirane samo u mediju (NK) dok je lučenje TNF- $\alpha$  u pozitivnoj kontroli pobuđeno dodatkom 1  $\mu$ g/mL lipopolisaharida (LPS, E. coli serotype 0111:B4, SIGMA) (PK) dok je učinak ispitivanih supstanci na lučenje TNF- $\alpha$  ispitivan nakon njihova dodatka u kulture stanica stimuliranih s LPS (TS). Razina TNF- $\alpha$  u staničnom supernatantu je određivana ELISA prema sugestijama proizvođača (R&D Systems). Osjetljivost testa bila je <3pg/mL TNF- $\alpha$ . Određivanje razine IL-1 je rađeno kao i kod određivanja TNF- $\alpha$  ali je korišteno  $1 \times 10^5$  stanica/bunariću i 0.1 ng/mL LPS. Razina IL-1 određivana je ELISA (R&D Systems). Postotak inhibicije produkcije TNF- $\alpha$  ili IL-1 izračunavan je formulom:

$$\% \text{ inhibicije} = [1 - (\text{TS-NK})/(\text{PK-NK})] \times 100.$$

IC-50 vrijednost definirana je kao ona koncentracija supstance kod koje je inhibirano 50% produkcije TNF- $\alpha$ . Aktivni su spojevi koji pokazuju IC-50 s 20  $\mu$ M ili nižim koncentracijama.

#### Određivanje lučenja TNF- $\alpha$ i IL-1 peritonealnim makrofazima miša *in vitro*

Za dobivanje peritonealnih makrofaga muški BALB/c miševi starosti 8 do 12 tjedana su injicirani i.p. s 300  $\mu$ g zimozana (SIGMA) otopljenog u fosfatnom puferu (PBS) u ukupnom volumenu od 0,1 ml/mišu. Nakon 24 sata miševi su eutanazirani u skladu sa Zakonom o dobrobiti laboratorijskih životinja. Peritonealna šupljina je isprana s 5 mL sterilne fiziološke otopine. Dobiveni peritonealni makrofagi isprani su dva puta sterilnom fiziološkom otopinom, nakon zadnjeg centrifugiranja (800 g) resuspendirani su u RPMI 1640. Za određivanje lučenja TNF- $\alpha$   $5 \times 10^4$  stanica/bunariću je kultivirano u ukupnom volumenu od 200  $\mu$ l, 18 do 24 sata u mikrotitrskim pločicama sa ravnim dnom (96 bunarića, Falcon) u RPMI 1640 mediju u koji je dodano 10 % toplinom inaktiviranog fetalnog seruma goveda (FCS), 100 jedinica/ml penicilina, 100 mg/ml streptomycina, 20 mM HEPES i 50  $\mu$ M 2- $\beta$  merkaptotetanol (sve od GIBCO). Stanice su inkubirane na 37 °C u atmosferi s 5% CO<sub>2</sub> i 90% vlage. U negativnoj kontroli stanice su kultivirane samo u mediju (NK) dok je lučenje TNF- $\alpha$  u pozitivnoj kontroli pobuđeno dodatkom 5  $\mu$ g/mL lipopolisaharida (LPS, E. coli serotype 0111:B4, SIGMA) (PK) dok je učinak supstanci na lučenje TNF- $\alpha$  ispitivan nakon njihova dodatka u kulture stanica stimuliranih s LPS (TS). Razina TNF- $\alpha$  u staničnom supernatantu je određivana ELISA (R&D Systems, Biosource). Određivanje razine IL-1 je rađeno kao i kod TNF- $\alpha$  ali je korišteno  $1 \times 10^5$  stanica/bunariću i 0.1 ng/mL LPS. Razina IL-1 određivana je ELISA (R&D Systems). Postotak inhibicije produkcije TNF- $\alpha$  ili IL-1 je izračunavan formulom:

$$\% \text{ inhibicije} = [1 - (\text{TS-NK})/(\text{PK-NK})] \times 100.$$

IC-50 vrijednost definirana je kao ona koncentracija supstance kod koje je inhibirano 50% produkcije TNF- $\alpha$ . Aktivni su spojevi koji pokazuju IC-50 s 10  $\mu$ M ili nižim koncentracijama.

#### *In vivo* model LPS-om inducirane prekomjerne sekrecije TNF- $\alpha$ ili IL-1 u miševa

TNF- $\alpha$  ili IL-1 sekrecija u miševa bila je izazvana po prethodno opisanoj metodi (Badger AM et al., *J. of Pharmac. and Exp. Therap.* 1996, 279:1453-1461.). U testu su korišteni BALB/c mužjaci, 8-12 tjedana starosti, u grupama od 6-10 životinja. Životinje su tretirane p.o. bilo samo s otapalom (u negativnoj i pozitivnoj kontroli) bilo otopinama supstanci 30 min. prije no što su tretirane i.p. s LPS-om (E. coli serotip 0111:B4, Sigma) u dozi od 25  $\mu$ g/životinji. Dva sata kasnije životinje su eutanazirane pomoću i.p. injekcije Roumpun-a (Bayer) i Ketanest-a (Park-Davis). Uzorak krvi od svake pojedinačne životinje uziman je u "vacutaner" tube (Becton Dickinson) i plazma je odvojena prema uputstvima proizvođača. Razina TNF- $\alpha$  u plazmi bila je određena pomoću ELISA (Biosorce, R&D Systems) po postupku propisanom od proizvođača. Osjetljivost testa bila je < 3 pg/mL TNF- $\alpha$ . Razina IL-1 određivana je ELISA (R&D Systems). Postotak inhibicije produkcije TNF- $\alpha$  ili IL-1 izračunavan je formulom:

$$\% \text{ inhibicije} = [1 - (\text{TS-NK})/(\text{PK-NK})] \times 100.$$

Aktivni su spojevi koji kod doze od 10 mg/kg pokazuju 30% inhibicije produkcije TNF- $\alpha$  ili više.

**"Writhing" test za analgetsku aktivnost**

U ovom testu bol se izaziva injekcijom iritanta, najčešće octene kiseline, u peritonealnu šupljinu miša. Životinje reagiraju karakterističnim istezanjima po kojima je test dobio ime. (Collier HOJ et al., *Pharmac. Chemother.*, 1968 32:295-310; Fukawa K et al., *J Pharmacol Meth.*, 1980, 4:251-259.; Schweizer A et al., *Agents Actions*, 1988, 23:29-31). Test je pogodan za određivanje analgetske aktivnosti spojeva. Postupak: korišteni su BALB/C miševi (Charles River, Italy) starosti 8-12 tjedana, muškog spola. Kontrolna grupa je dobila p.o metil-celulozu 30 minuta prije i.p. aplikacije octene kiseline u koncentraciji od 0.6 %, a test-grupe su dobile p.o. standard (acetilsalicilnu kiselinu) ili test supstance u metil-celulozi, 30 minuta prije i.p. aplikacije 0.6 %-tne octene kiseline (volumen 0.1 ml/ 10g). Miševi su smješteni pojedinačno pod staklene lijevke te se tijekom 20 minuta bilježio broj istezanja za svaku životinju. Postotak inhibicije istezanja je izračunavan prema formuli:

$$\% \text{ inhibicije} = (\text{srednja vrijednost broja istezanja u kontrolnoj grupi} - \text{broj istezanja u test grupi}) / \text{broj istezanja u kontrolnoj grupi} \times 100.$$

Aktivni su spojevi koji pokazuju analgetsku aktivnost kao i acetilsalicilna kiselina ili bolju.

***In vivo* model LPS izazvanog šoka u miševa**

Korišteni su BALB/C miševi muškog spola stari 8-12 tjedana (Charles River, Italy). LPS izoliran iz *Serratia marcescens* (Sigma, L-6136) je razrijeđen u sterilnoj fiziološkoj otopini. Prva injekcija LPS je dana intradermalno u dozi od 4 µg/mišu. 18-24 sata kasnije davan je LPS i.v. u dozi od 200 µg/mišu. Kontrolna grupa je dobila dvije injekcije LPS-a na gore opisani način. Test grupe su dobile supstance p.o pola sata prije svake aplikacije LPS-a. Promatrano je preživljenje nakon 24 sata.

Aktivni su spojevi kod kojih je preživljavanje kod doze od 30 mg/Kg 40% ili bolje.

Spojevi iz primjera 1, 5, 19, 21 pokazuju aktivnost u najmanje dva ispitivana testa iako ovi rezultati predstavljaju samo ilustraciju biološke aktivnosti spojeva ali ni u čemu ne ograničavaju ovaj izum.

**POSTUPCI PRIPRAVE S PRIMJERIMA**

Ovaj izum ilustriran je sljedećim primjerima, koji ga ne limitiraju ni u kom pogledu

**Priprava alkohola*****Metoda 1***

U suspenziju  $\text{LiAlH}_4$  u suhom eteru (10 mmol/15 mL suhog etera) dokapana je eterska otopina estera (2 mmol/15 mL suhog etera). Reakcijska smjesa miješana je na sobnoj temperaturi 4 sata. Nakon što je sva količina estera izreagirala (tijek reakcije praćen je tankoslojnom kromatografijom) suvišak  $\text{LiAlH}_4$  razoren je dodatkom dietiletera i vode. Nastali bijeli talog se odfiltrira, a filtrat se nakon sušenja na bezvodnom  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  upari pod sniženim tlakom. Sirovi produkt pročišćen je kromatografijom na koloni.

***Metoda 2* ( $R_{10} = -\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{OH}$ )**

U diklorometansku otopinu  $\alpha, \beta$ -nezasićenog estera (5mmol/10ml suhog diklorometana) ohlađenu na  $-10^\circ\text{C}$  doda se diizobutilluminij hidrid (5mmol). Reakcijska smjesa se miješa 30min na  $0^\circ\text{C}$  te 2 sata na sobnoj temperaturi. Potom se u reakcijsku smjesu doda metanol te kalij-natrij tartarat te dobiveni produkti ekstrahiraju dietil eterom. Kolonskom kromatografijom izoliraju se čisti produkti.

Prema postupku priprave alkohola polazeći od odgovarajućeg estera priređeni su alkoholi dibenzoazulena prikazani strukturom I, gdje su  $R_1, R_5, R_7, R_8$  i  $R_9 = \text{H}$ , a  $R_2, R_3, R_4, R_6, R_{10}, R_{13}$  i X imaju značenje prikazano u Tablici 1.

Tablica 1.

| spoj | X | $R_2$ | $R_3$ | $R_4$ | t.t. ( $^\circ\text{C}$ ) | $^1\text{H NMR}$ (ppm, $\text{CDCl}_3$ )     |
|------|---|-------|-------|-------|---------------------------|--|
| 1    | O | H     | H     | H     | 120-122                   | 2.13 (s, 1H); 4.85 (s, 2H); 7.12-7.43(m, 9H) |
| 2    | O | H     | H     | Cl    | 131-133                   | 1.88 (s, 1H); 4.94 (s, 2H); 7.1-7.6 (m, 8H)  |
| 3    | O | Cl    | H     | H     | 157-158                   | 1.72 (s, 1H); 4.91 (s, 2H); 7.2-7.5 (m, 8H)  |
| 4    | O | F     | H     | H     | 117-123                   | 1.74 (s, 1H); 4.91 (s, 2H); 7.0-7.46 (m, 8H) |
| 5    | S | H     | H     | H     | -                         | 2.14 (s, 1H); 4.88 (s, 2H); 7.2-7.6 (m, 9H)  |
| 6    | S | F     | H     | H     | 124-128                   | 1.79 (s, 1H); 4.93 (s, 2H); 6.9-7.6 (m, 8H)  |
| 7    | S | Cl    | H     | H     | 122                       | 1.96 (s, 1H); 4.92 (s, 2H); 7.2-7.6 (m, 8H)  |

|    |   |    |                 |   |   |  |
|----|---|----|-----------------|---|---|--|
| 8  | S | Br | H               | H | - | 1.77 (s, 1H); 5.01 (s, 2H); 7.3-7.7 (m, 8H)  |
| 9  | S | H  | CF <sub>3</sub> | H | - | 3.3 (s, 1H); 4.95 (s, 2H); 7.32-7.57 (m, 4H); 7.59 (s, 1H); 7.62-7.66 (m, 2H); 7.9 (s, 1H) |
| 10 | S | H  | Cl              | H | - | 1.75 (s, 1H); 4.92 (s, 2H); 7.23-7.66 (m, 8H)  |
| 11 | S | H  | Br              | H | - | 1.67 (s, 1H); 4.93 (s, 2H); 7.23-7.81 (m, 8H)  |

| spoј | X               | R <sub>2</sub>   | R <sub>3</sub>   | R <sub>4</sub>  | R <sub>5</sub> | R <sub>13</sub>                               | R <sub>10</sub>                    | <sup>1</sup> H NMR (ppm, CDCl <sub>3</sub> ), MS (m/z)  |
|------|-----------------|------------------|------------------|-----------------|----------------|---|------------------------------------|---|
| 12   | S               | CH <sub>3</sub>  | H                | CH <sub>3</sub> | H              | -   | CH <sub>2</sub> OH                 | 1.8 (s, 1H); 2.29 (s, 3H); 2.61 (s, 3H); 4.91 (s, 2H); 7.1 (s, 1H); 7.18 (s, 1H); 7.22 (s, 1H); 7.27-7.71 (m, 4H) |
| 13   | S               | Cl               | Cl               | H               | H              | -   | CH <sub>2</sub> OH                 | 1.72 (s, 1H); 4.94 (s, 2H); 7.24 (s, 1H); 7.29-7.54 (m, 3H); 7.58 (s, 1H); 7.60-7.65 (m, 1H); 7.74 (s, 1H)        |
| 14   | S               | F                | H                | Cl              | H              | -   | CH <sub>2</sub> OH                 | 2.07 (s, 1H); 4.96 (s, 2H); 6.96-7.96 (m, 7H)   |
| 15   | O               | H                | H                | H               | H              | -   | (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> OH | 1.54 (s, 1H); 2.03 (m, 2H); 3.01 (t, 2H); 3.79 (t, 2H); 7.08 (s, 1H); 7.13-7.46 (m, 8H)                           |
| 16   | S               | H                | H                | H               | H              | -   | (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> OH | 1.69 (s, 1H); 2.04 (m, 2H); 2.99 (t, 2H); 3.78 (t, 2H); 7.04 (s, 1H); 7.21-7.66 (m, 8H)                           |
| 17   | CH <sub>2</sub> | H                | H                | H               | H              | -   | CH <sub>2</sub> OH                 | 1.95 (s, 1H); 3.75 (m, 2H); 4.92 (s, 2H); 7.20-7.60 (m, 9H)   |
| 18   | S               | H                | H                | H               | H              | -   | CH=CHCH <sub>2</sub> OH            | 2.03 (s, 1H); 4.33 (dd, 1H); 6.3 (dt, 1H); 6.78 (d, 1H); 7.15-7.75 (m, 9H)  |
| 19   | N               | H                | H                | H               | H              | CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> | CH <sub>2</sub> OH                 | 1.5-2.0 (bs, 1H); 4.97 (s, 2H); 4.99 (d, 2H); 7.05-7.42 (m, 14H)  |
| 20   | S               | SCH <sub>3</sub> | H                | H               | H              | -   | CH <sub>2</sub> OH                 | 1.8 (s, 1H); 2.47 (s, 3H); 4.92 (s, 2H); 7.15-7.65 (m, 8H)  |
| 21   | S               | H                | CH <sub>3</sub>  | H               | H              | -   | CH <sub>2</sub> OH                 | 1.8 (s, 1H); 2.34 (s, 3H); 4.92 (s, 2H); 7.15-7.65 (m, 8H)  |
| 22   | S               | CH <sub>3</sub>  | H                | H               | H              | -   | CH <sub>2</sub> OH                 | 2.33 (s, 3H); 4.90 (s, 2H); 7.11-7.63 (m, 8H)   |
| 23   | O               | H                | OCH <sub>3</sub> | H               | H              | -   | CH <sub>2</sub> OH                 | MS: m/z 333.2 (M <sup>+</sup> +Na); 293 (M-OH)  |
| 24   | S               | H                | H                | H               | Cl             | -   | CH <sub>2</sub> OH                 | 1.67 (s, 1H); 4.93 (s, 2H); 7.19-7.65 (m, 8H)   |
| 25   | N               | H                | H                | H               | H              | COC <sub>6</sub> H <sub>5</sub>               | CH <sub>2</sub> OH                 | 2.82 (bs, 1H); 4.81 (s, 2H); 7.00-7.60 (m, 14H)   |
| 26   | N               | H                | H                | H               | H              | H   | CH <sub>2</sub> OH                 | DMSO: 4.65 (s, 2H); 5.59 (bs, 1H); 6.90-7.31 (m, 9H)  |
| 27   | S               | H                | F                | H               | H              | -   | CH <sub>2</sub> OH                 | 1.76 (s, 1H); 4.92 (s, 2H); 7.0-7.65 (m, 8H)  |

Spojevi opisani u primjerima 1-5 pripremljeni su iz alkohola 1 i odgovarajućeg kloroalkildialkilamin-hidroklorida prema proceduri opisanoj u primjeru 1.

#### Primjer 1

Dimetil-[3-(8-oksa-1-tia-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetoksi)-propil]-amin hidroklorid

U otopinu 3-dimetilaminopropil-klorid-hidroklorida (2.2g, 0.014mol) u 50%-tnom natrijevom hidroksidu (5 mL) dodan je benziltretilamonijev klorid (0.1g, 0.44 mmol) te toluenska otopina alkohola 1 (0.28g, 0.001mol). Reakcijska smjesa je uz snažno miješanje i refluks zagrijavana 4 sata. Potom je ohlađena na sobnu temperaturu, razrijeđena s vodom te ekstrahirana s diklorometanom. Nakon pročišćavanja na kolonskoj kromatografiji izoliran je uljasti produkt (0.25g). Dodatkom koncentrirane klorovodične kiseline u hladnu etanolnu otopinu amina dobiven je kristalinični produkt, t.t. 162-165 °C.

C, H, N, S analiza: C 65.45 (rač. 65.74); H 6.12 (rač. 6.02); N 3.89 (rač. 3.48); S 8.52 (rač. 7.98).

<sup>1</sup>H NMR (ppm, CDCl<sub>3</sub>): 2.18 (m, 2H); 2.79 (d, 6H); 3.15 (m, 2H); 3.68 (t, 2H); 4.71 (s, 2H); 7.15-7.58 (m, 9H); 12.29 (s, 1H).

#### Primjer 2

Dimetil-[2-(8-oksa-1-tia-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetoksi)-etil]-amin hidroklorid

Reakcijom alkohola 1 (0.45g, 0.0015 mol) i 2-dimetilaminoetil-klorid-hidroklorida (3.05g, 0.021mol) dobiven je uljasti produkt (0.3g) koji je preveden u hidroklorid, t.t. 203 °C.

C, H, N analiza: C 64.85 (rač. 65.02); H 5.80 (rač. 5.72); N 3.48 (rač. 3.61).

<sup>1</sup>H NMR (ppm, CDCl<sub>3</sub>): 2.89 (s, 6H); 3.27 (m, 2H); 4.07 (m, 2H); 4.78 (s, 2H); 7.16-7.47 (m, 9H); 12.5 (s, 1H).

#### Primjer 3

4-[2-(8-Oksa-1-tia-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetoksi)-etil]-morfolin hidroklorid

Reakcijom alkohola 1 (0.45g, 0.0015 mol) i 4-(2-kloroetil)morfolin-hidroklorida (3.9g, 0.021mol) dobiven je uljasti produkt (0.34g) koji je preveden u hidroklorid, t.t. 164 °C.

C, H, N analiza: C 63.57 (rač. 64.25); H 5.76 (rač. 5.6); N 3.79 (rač. 3.26).

<sup>1</sup>H NMR (ppm, CDCl<sub>3</sub>): 2.99 (bs, 2H); 3.23 (m, 2H); 3.55 (d, 2H); 3.94 (d, 2H); 4.14 (m, 2H); 4.27 (m, 2H); 4.75 (s, 2H); 7.14-7.44 (m, 9H); 13.16 (s, 1H).

#### Primjer 4

1-[2-(8-Oksa-1-tia-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetoksi)-etil]-piperidin hidroklorid

Reakcijom alkohola 1 (0.45g, 0.0015 mol) i 1-(2-kloroetil)piperidin-monohidroklorida (3.86g, 0.021mol) dobiven je uljasti produkt (0.48g) koji je preveden u hidroklorid, t.t. 179 °C.

C, H, N analiza: C 67.53 (rač. 67.35); H 6.30 (rač. 6.12); N 3.61 (rač. 3.27).

<sup>1</sup>H NMR (ppm, CDCl<sub>3</sub>): 1.83 (m, 4H); 2.25 (m, 2H); 2.74 (m, 2H); 3.18 (m, 2H); 3.6 (m, 2H); 4.10 (m, 2H); 4.73 (s, 2H); 7.13-7.5 (m, 9H); 12.15 (s, 1H).

#### Primjer 5

1-[2-(8-Oksa-1-tia-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetoksi)-etil]-pirolidin hidroklorid

Reakcijom alkohola 1 (0.45g, 0.0015 mol) i 1-(2-kloroetil)pirolidin-hidroklorida (3.6g, 0.021mol) dobiven je uljasti produkt (0.41g) koji je preveden u hidroklorid, t.t. 203-205 °C.

C, H, N analiza: C 67.12 (rač. 67.35); H 6.03 (rač. 5.84); N 3.91 (rač. 3.38).

<sup>1</sup>H NMR (ppm, CDCl<sub>3</sub>): 2.02 (m, 2H); 2.18 (m, 2H); 2.91 (m, 2H); 3.27 (m, 2H); 3.81 (m, 2H); 4.08 (m, 2H); 4.75 (s, 2H); 7.12-7.5 (m, 9H); 12.7 (2, 1H).

Spojevi opisani u primjerima 6-10 pripremljeni su iz alkohola 2 i odgovarajućeg kloroalkildialkilamin-hidroklorida prema proceduri opisanoj u primjeru 6.

#### Primjer 6

[3-(9-Kloro-8-oksa-1-tia-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetoksi)-propil]-dimetil-amin

U otopinu 3-dimetilaminopropil-klorid-hidroklorida (2.37g, 0.015mol) u 50%-tnom natrijevom hidroksidu (5 mL) dodan je benziltretilamonijev klorid (0.25g) te toluenska otopina alkohola 2 (0.2g, 0.64mol). Reakcijska smjesa je uz snažno miješanje i refluks zagrijavana 3 sata. Potom je ohlađena na sobnu temperaturu, razrijeđena s vodom te ekstrahirana s diklorometanom. Nakon pročišćavanja na kolonskoj kromatografiji izoliran je uljasti produkt (0.11g).

<sup>1</sup>H NMR (ppm, CDCl<sub>3</sub>): 1.93 (m, 2H); 2.39 (s, 6H); 2.59 (m, 2H); 3.64 (m, 2H); 4.72 (s, 2H); 7.05-7.56 (m, 8H).

#### Primjer 7

[2-(9-Kloro-8-oksa-1-tia-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetoksi)-etil]-dimetil-amin

Reakcijom alkohola 2 (0.2g, 0.64mol) i 2-dimetilaminoetil-klorid-hidroklorida (2.16g, 0.015mol) dobiven je uljasti produkt (0.15g).

<sup>1</sup>H NMR (ppm, CDCl<sub>3</sub>): 2.42 (s, 6H); 2.72 (m, 2H); 3.74 (m, 2H); 4.76 (s, 2H); 7.08-7.55 (m, 8H).

#### Primjer 8

4-[2-(9-Kloro-8-oksa-1-tia-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetoksi)-etil]-morfolin

Reakcijom alkohola 2 (0.2g, 0.64mol) i 4-(2-kloroetil)morfolin-hidroklorida (2.8g, 0.015mol) dobiven je uljasti produkt (0.19g).

<sup>1</sup>H NMR (ppm, CDCl<sub>3</sub>): 2.51 (m, 4H); 3.71 (m, 8H); 4.75 (s, 2H); 7.08-7.56 (m, 8H).

#### Primjer 9

1-[2-(9-Kloro-8-oksa-1-tia-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetoksi)-etil]-piperidin

Reakcijom alkohola 2 (0.2g, 0.64mol) i 1-(2-kloroetil)piperidin-monohidroklorida (2.76g, 0.015mol) dobiven je uljasti produkt (0.13g).

Primjer 101-[2-(9-Kloro-8-oksa-1-tia-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetoksi)-etil]-pirolidin

Reakcijom alkohola 2 (0.2g, 0.64mmol) i 1-(2-kloroetil)pirolidin-hidroklorida (2.55g, 0.015mol) dobiven je uljasti produkt (0.15g).

<sup>1</sup>H NMR (ppm, CDCl<sub>3</sub>): 2.02 (m, 2H); 2.2 (m, 2H); 2.94 (m, 2H); 3.32 (m, 2H); 3.87 (m, 2H); 4.11 (m, 2H); 4.79 (s, 2H); 7.07-7.56 (m, 8H).

Spojevi opisani u primjerima 11-15 pripremljeni su iz alkohola 3 i odgovarajućeg kloroalkildialkilamin-hidroklorida prema proceduri opisanoj za primjer 11.

Primjer 11[3-(11-Kloro-8-oksa-1-tia-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetoksi)-propil]-dimetil-amin

U otopinu 3-dimetilaminopropilklorid-hidroklorida (2.2g, 0.014mol) u 50%-tnom natrijevom hidroksidu (5 mL) dodan je benziltretilamonijev klorid (0.25g) te toluenska otopina alkohola 3 (0.19g, 0.6mmol). Reakcijska smjesa je uz snažno miješanje i refluks zagrijavana 5 sati. Potom je ohlađena na sobnu temperaturu, razrijeđena s vodom te ekstrahirana s diklorometanom. Nakon pročišćavanja na kolonskoj kromatografiji izoliran je uljasti produkt (0.18g).

<sup>1</sup>H NMR (ppm, CDCl<sub>3</sub>): 2.05-2.14 (m, 2H); 2.63 (s, 6H); 2.91 (t, 2H); 3.71 (t, 2H); 4.74 (s, 2H); 7.2-7.5 (m, 8H).

Primjer 12[2-(11-Kloro-8-oksa-1-tia-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetoksi)-etil]-dimetil-amin

Reakcijom alkohola 3 (0.19g, 0.6mmol) i 2-dimetilaminoetilklorid-hidroklorida (2.01g, 0.014mol) dobiven je uljasti produkt (0.2g).

<sup>1</sup>H NMR (ppm, CDCl<sub>3</sub>): 2.46 (s, 6H); 2.80 (t, 2H); 3.78 (t, 2H); 4.76 (s, 2H); 7.19-7.5 (m, 8H).

MS (m/z) ES<sup>+</sup>: 387 (MH<sup>+</sup>)

Primjer 134-[2-(11-Kloro-8-oksa-1-tia-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetoksi)-etil]-morfolin

Reakcijom alkohola 3 (0.19g, 0.6mmol) i 4-(2-kloroetil)morfolin-hidroklorida (2.8g, 0.015mol) dobiven je uljasti produkt (0.3g).

<sup>1</sup>H NMR (ppm, CDCl<sub>3</sub>): 2.61-2.84 (m, 6H); 3.82 (m, 6H); 4.77 (s, 2H); 7.2-7.48 (m, 8H).

Primjer 141-[2-(11-Kloro-8-oksa-1-tia-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetoksi)-etil]-piperidin

Reakcijom alkohola 3 (0.19g, 0.6mmol) i 1-(2-kloroetil)piperidin-monohidroklorida (2.76g, 0.015mol) dobiven je uljasti produkt (0.21g).

<sup>1</sup>H NMR (ppm, CDCl<sub>3</sub>): 1.43 (m, 2H); 1.85 (m, 2H); 2.25 (m, 2H); 2.75 (m, 2H); 3.14 (m, 2H); 3.65 (m, 2H); 4.01-4.15 (m, 2H); 4.84 (s, 2H); 7.15-7.65 (m, 8H).

Primjer 151-[2-(11-Kloro-8-oksa-1-tia-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetoksi)-etil]-pirolidin

Reakcijom alkohola 3 (0.19g, 0.6mmol) i 1-(2-kloroetil)pirolidin-hidroklorida (2.55g, 0.015mol) dobiven je uljasti produkt (0.25g).

<sup>1</sup>H NMR (ppm, CDCl<sub>3</sub>): 1.8-2.2 (m, 8H); 2.9-3.25 (m, 2H); 3.98 (m, 2H); 4.8 (s, 2H); 7.19-7.45 (m, 8H).

Spojevi opisani primjerima 16-20 pripremljeni su iz alkohola 4 i odgovarajućeg kloroalkildialkilamin-hidroklorida prema proceduri opisanoj u primjeru 16.

Primjer 16[3-(11-Fluoro-8-oksa-1-tia-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetoksi)-propil]-dimetil-amin hidroklorid

U otopinu 3-dimetilaminopropilklorid-hidroklorida (2.2g, 0.014mol) u 50%-tnom natrijevom hidroksidu (5 mL) dodan je benziltretilamonijev klorid (0.15g) te toluenska otopina alkohola 4 (0.2g, 0.63mmol). Reakcijska smjesa je uz snažno miješanje i refluks zagrijavana 4 sata. Potom je ohlađena na sobnu temperaturu, razrijeđena s vodom te ekstrahirana s diklorometanom. Nakon pročišćavanja na kolonskoj kromatografiji izoliran je uljasti produkt (0.14g).

MS (m/z) ES<sup>+</sup>: 384 (MH<sup>+</sup>)

Primjer 17[2-(11-Fluoro-8-oksa-1-tia-dibenzo[*e,h*]azulen-2-ilmetoksi)-etil]-dimetil-amin hidroklorid

Reakcijom alkohola 4 (0.2g, 0.63mmol) i 2-dimetilaminoetilklorid-hidroklorida (2.01g, 0.014mol) dobiven je uljasti produkt (0.24g) koji je preveden u hidroklorid, t.t. 178-179 °C.

C, H, N, S analiza: C 61.53 (rač. 62.14); H 5.19 (rač. 5.21); N 3.72 (rač. 3.45); S 8.15 (rač. 7.90).

<sup>1</sup>H NMR (ppm, CDCl<sub>3</sub>): 2.91 (d, 6H); 3.28 (m, 2H); 4.10 (m, 2H); 4.79 (s, 2H); 6.97-7.5 (m, 8H); 12.75 (s, 1H).

Primjer 184-[2-(11-Fluoro-8-oksa-1-tia-dibenzo[*e,h*]azulen-2-ilmetoksi)-etil]-morfolin hidroklorid

Reakcijom alkohola 4 (0.2g, 0.63mmol) i 4-(2-kloroetil)morfolin-hidroklorida (2.6g, 0.014mol) dobiven je uljasti produkt (0.25g) koji je preveden u hidroklorid, t.t. 207-208 °C.

C, H, N, S analiza: C 61.28 (rač. 61.67); H 5.33 (rač. 5.18); N 3.36 (rač. 3.13); S 7.44 (rač. 7.16).

<sup>1</sup>H NMR (ppm, CDCl<sub>3</sub>): 3.05 (m, 2H); 3.25 (m, 2H); 3.57 (d, 2H); 3.97 (d, 2H); 4.19 (m, 2H); 4.35 (m, 2H); 4.79 (s, 2H); 7.0-7.47 (m, 8H).

Primjer 191-[2-(11-Fluoro-8-oksa-1-tia-dibenzo[*e,h*]azulen-2-ilmetoksi)-etil]-piperidin hidroklorid

Reakcijom alkohola 4 (0.2g, 0.63mmol) i 1-(2-kloroetil)piperidin-monohidroklorida (2.6g, 0.014mol) dobiven je uljasti produkt (0.2g) koji je preveden u hidroklorid, t.t. 122-124 °C.

<sup>1</sup>H NMR (ppm, CDCl<sub>3</sub>): 1.95 (m, 4H); 2.17 (m, 2H); 2.27 (m, 2H); 2.75 (m, 2H); 3.12 (m, 2H); 3.65 (d, 2H); 4.78 (s, 2H); 6.98-7.68 (m, 8H); 12.2 (s, 1H).

Primjer 201-[2-(11-Fluoro-8-oksa-1-tia-dibenzo[*e,h*]azulen-2-ilmetoksi)-etil]-pirolidin hidroklorid

Reakcijom alkohola 4 (0.2g, 0.63mmol) i 1-(2-kloroetil)pirolidin-hidroklorida (2.4g, 0.014mol) dobiven je uljasti produkt (0.27g) koji je preveden u hidroklorid, t.t. 210 °C.

C, H, N, S analiza: C 63.02 (rač. 63.95); H 5.42 (rač. 5.37); N 3.48 (rač. 3.24); S 7.62 (rač. 7.42).

<sup>1</sup>H NMR (ppm, CDCl<sub>3</sub>): 2.09 (m, 2H); 2.17 (m, 2H); 2.94 (m, 2H); 3.31 (m, 2H); 3.85 (m, 2H); 4.10 (m, 2H); 4.79 (s, 2H); 6.97-7.48 (m, 8H); 12.3 (s, 1H).

Spojevi opisani u primjerima 21-25 pripremljeni su iz alkohola 5 i odgovarajućeg kloroalkildialkilamin-hidroklorida prema proceduri opisanoj u primjeru 21.

Primjer 21[3-(1,8-Ditia-dibenzo[*e,h*]azulen-2-ilmetoksi)-propil]-dimetil-amin hidroklorid

U otopinu 3-dimetilaminopropilklorid-hidroklorida (2.2g, 0.012mol) u 50%-tnom natrijevom hidroksidu (5 mL) dodan je benziltretilamonijev klorid (0.15g, 0.65 mmol) te toluenska otopina alkohola 5 (0.33g, 0.0011mol). Reakcijska smjesa je uz snažno miješanje i refluks zagrijavana 5 sati. Potom je ohlađena na sobnu temperaturu, razrijeđena s vodom te ekstrahirana s diklorometanom. Nakon pročišćavanja na kolonskoj kromatografiji izoliran je uljasti produkt (0.32g).

Dodatkom koncentrirane klorovodične kiseline u hladnu etanolnu otopinu amina dobiveni je kristalinični produkt.

C, H, N, S analiza: C 62.74 (rač. 63.21); H 5.83 (rač. 5.79); N 3.63 (rač. 3.35); S 15.51 (rač. 15.34).

<sup>1</sup>H NMR (ppm, CDCl<sub>3</sub>): 2.20 (m, 2H); 2.80 (d, 6H); 3.17 (m, 2H); 3.72 (m, 2H); 4.73 (s, 2H); 7.11-7.63 (m, 9H); 12.27 (s, 1H).

Primjer 22[2-(1,8-Ditia-dibenzo[*e,h*]azulen-2-ilmetoksi)-etil]-dimetil-amin hidroklorid

Reakcijom alkohola 5 (0.25g, 0.84mmol) i 2-dimetilaminoetilklorid-hidroklorida (2.7g, 0.019mol) dobiven je uljasti produkt (0.22g) koji je preveden u hidroklorid, t.t. 151 °C.

<sup>1</sup>H NMR (ppm, CDCl<sub>3</sub>): 2.90 (m, 6H); 3.28 (m, 2H); 4.12 (m, 2H); 4.80 (s, 2H); 7.23-7.66 (m, 9H); 12.7 (s, 1H).

Primjer 234-[2-(1,8-Ditia-dibenzo[*e,h*]azulen-2-ilmetoksi)-etil]-morfolin hidroklorid

Reakcijom alkohola 5 (0.25g, 0.84mmol) i 4-(2-kloroetil)morfolin-hidroklorida (3.47g, 0.019mol) dobiven je uljasti produkt (0.3g) koji je preveden u hidroklorid, t.t. 178-183 °C.

C, H, N, S analiza: C 59.76 (rač. 61.93); H 5.30 (rač. 5.42); N 3.35 (rač. 3.14); S 13.89 (rač. 14.38).

<sup>1</sup>H NMR (ppm, CDCl<sub>3</sub>): 3.05 (m, 2H); 3.25 (m, 2H); 3.55 (m, 2H); 4.0 (m, 2H); 4.15-4.38 (m, 4H); 4.7 (s, 2H); 7.22-7.65 (m, 9H); 13.25 (s, 1H).

#### Primjer 24

1-[2-(1,8-Ditio-dibenzo[*e,h*]azulen-2-ilmetoksi)-etil]-piperidin hidroklorid

Reakcijom alkohola 5 (0.25g, 0.84mmol) i 1-(2-kloroetil)piperidin-monohidroklorida (3.3g, 0.018mol) dobiven je uljasti produkt (0.17g) koji je preveden u hidroklorid, t.t. 173 °C.

<sup>1</sup>H NMR (ppm, CDCl<sub>3</sub>): 1.46 (m, 2H); 1.95 (m, 4H); 2.27 (m, 2H); 2.85 (m, 2H); 3.32 (m, 2H); 3.68 (m, 2H); 4.12 (m, 2H); 7.22-7.35 (m, 9H); 10.97 (s, 1H).

#### Primjer 25

1-[2-(1,8-Ditio-dibenzo[*e,h*]azulen-2-ilmetoksi)-etil]-pirolidin hidroklorid

Reakcijom alkohola 5 (0.25g, 0.84mmol) i 1-(2-kloroetil)pirolidin-hidroklorida (3.1g, 0.019mol) dobiven je uljasti produkt (0.2g) koji je preveden u hidroklorid.

Spojevi opisani u primjerima 26-30 pripremljeni su iz alkohola 6 i odgovarajućeg kloroalkildialkilamin-hidroklorida prema proceduri opisanoj u primjeru 26.

#### Primjer 26

[3-(11-Fluoro-1,8-ditio-dibenzo[*e,h*]azulen-2-ilmetoksi)-propil]-dimetil-amin hidroklorid

U otopinu 3-dimetilaminopropilklorid-hidroklorida (1.8g, 0.011mol) u 50%-tnom natrijevom hidroksidu (5 mL) dodan je benziltretilamionijev klorid (0.15g) te toluenska otopina alkohola 6 (0.25g, 0.8mmol). Reakcijska smjesa je uz snažno miješanje i refluks zagrijavana 5 sati. Potom je ohlađena na sobnu temperaturu, razrijeđena s vodom te ekstrahirana s diklorometanom. Nakon pročišćavanja na kolonskoj kromatografiji izoliran je uljasti produkt (0.18g). Dodatkom koncentrirane klorovodične kiseline u hladnu etanolnu otopinu amina dobiveni je kristalinični produkt, t.t. 209-214 °C.

<sup>1</sup>H NMR (ppm, CDCl<sub>3</sub>): 2.30 (m, 2H); 2.88 (d, 6H); 3.24 (m, 2H); 3.80 (m, 2H); 4.82 (s, 2H); 7.08 (m, 1H); 7.28-7.71 (m, 7H); 12.5 (s, 1H).

#### Primjer 27

[2-(11-Fluoro-1,8-ditio-dibenzo[*e,h*]azulen-2-ilmetoksi)-etil]-dimetil-amin hidroklorid

Reakcijom alkohola 6 (0.21g, 0.67mol) i 2-dimetilaminoetilklorid-hidroklorida (1.5g, 0.01mol) dobiven je uljasti produkt (0.22g) koji je preveden u hidroklorid, t.t. 151-155 °C.

<sup>1</sup>H NMR (ppm, CDCl<sub>3</sub>): 2.23 (s, 6H); 3.03 (m, 2H); 4.22 (m, 2H); 4.87 (s, 2H); 7.06-7.12 (m, 1H); 7.23-7.73 (m, 7H); 12.5 (s, 1H).

#### Primjer 28

4-[2-(11-Fluoro-1,8-ditio-dibenzo[*e,h*]azulen-2-ilmetoksi)-etil]-morfolin hidroklorid

Reakcijom alkohola 6 (0.21g, 0.67mol) i 4-(2-kloroetil)morfolin-hidroklorida (1.9g, 0.1mol) dobiven je uljasti produkt (0.15g) koji je preveden u hidroklorid, t.t. 168-170 °C.

<sup>1</sup>H NMR (ppm, CDCl<sub>3</sub>): 3.05 (m, 4H); 3.65 (m, 2H); 4.05 (m, 2H); 4.28 (m, 4H); 4.87 (s, 2H); 7.09 (m, 1H); 7.23-7.74 (m, 7H); 13.25 (s, 1H).

#### Primjer 29

1-[2-(11-Fluoro-1,8-ditio-dibenzo[*e,h*]azulen-2-ilmetoksi)-etil]-piperidin hidroklorid

Reakcijom alkohola 6 (0.21g, 0.67mol) i 1-(2-kloroetil)piperidin-monohidroklorida (1.9g, 0.1mol) dobiven je uljasti produkt (0.2g) koji je preveden u hidroklorid, t.t. 214-216 °C.

#### Primjer 30

1-[2-(11-Fluoro-1,8-ditio-dibenzo[*e,h*]azulen-2-ilmetoksi)-etil]-pirolidin hidroklorid

Reakcijom alkohola 6 (0.21g, 0.67mol) i 1-(2-kloroetil)pirolidin-hidroklorida (1.8g, 0.1mol) dobiven je uljasti produkt (0.17g) koji je preveden u hidroklorid, t.t. 202-205 °C.

<sup>1</sup>H NMR (ppm, CDCl<sub>3</sub>): 2.14 (m, 2H); 2.24 (m, 2H); 3.01 (m, 2H); 3.85 (m, 2H); 3.93 (m, 2H); 4.21 (m, 2H); 4.88 (s, 2H); 7.09 (m, 1H); 7.24-7.69 (m, 7H); 12.7 (s, 1H).

Spojevi opisani u primjerima 31-35 pripremljeni su iz alkohola 7 i odgovarajućeg kloroalkildialkilamin-hidroklorida prema proceduri opisanoj u primjeru 31.

#### Primjer 31

[3-(11-Kloro-1,8-ditiazibenzo[e,h]azulen-2-ilmetoksi)-propil]-dimetil-amin hidroklorid

U otopinu 3-dimetilaminopropilklorid-hidroklorida (1.7g, 0.011mol) u 50%-tnom natrijevom hidroksidu (5 mL) dodan je benziltretilamonijev klorid (0.15g) te toluenska otopina alkohola 7 (0.25g, 0.75mmol). Reakcijska smjesa je uz snažno miješanje i refluks zagrijavana 3 sata. Potom je ohlađena na sobnu temperaturu, razrijeđena s vodom te ekstrahirana s diklorometanom. Nakon pročišćavanja na kolonskoj kromatografiji izoliran je uljasti produkt (0.17g) koji je preveden u hidroklorid, t.t. 199-200 °C.

<sup>1</sup>H NMR (ppm, CDCl<sub>3</sub>): 2.31 (m, 2H); 2.89 (d, 6H); 3.25 (m, 2H); 3.80 (m, 2H); 4.8 (s, 2H); 7.26-7.69 (m, 8H); 12.5 (s, 1H).

#### Primjer 32

[2-(11-Kloro-1,8-ditiazibenzo[e,h]azulen-2-ilmetoksi)-etil]-dimetil-amin hidroklorid

Reakcijom alkohola 7 (0.25g, 0.75mmol) i 2-dimetilaminoetilklorid-hidroklorida (1.5g, 0.011mol) dobiven je uljasti produkt (0.2g) koji je preveden u hidroklorid, t.t. 165-167 °C.

<sup>1</sup>H NMR (ppm, CDCl<sub>3</sub>): 2.98 (s, 6H); 3.35 (m, 2H); 4.2 (m, 2H); 4.87 (s, 2H); 7.29-7.68 (m, 8H); 12.55 (s, 1H).

#### Primjer 33

4-[2-(11-Kloro-1,8-ditiazibenzo[e,h]azulen-2-ilmetoksi)-etil]-morfolin hidroklorid

Reakcijom alkohola 7 (0.2g, 0.61mmol) i 4-(2-kloroetil)morfolin-hidroklorida (1.9g, 0.01mol) dobiven je uljasti produkt (0.21g) koji je preveden u hidroklorid, t.t. 190 °C.

<sup>1</sup>H NMR (ppm, CDCl<sub>3</sub>): 3.08 (m, 2H); 3.32 (m, 2H); 3.63 (m, 2H); 4.05 (m, 2H); 4.25 (m, 4H); 4.87 (s, 2H); 7.29-7.69 (m, 8H); 13.25 (s, 1H).

#### Primjer 34

1-[2-(11-Kloro-1,8-ditiazibenzo[e,h]azulen-2-ilmetoksi)-etil]-piperidin hidroklorid

Reakcijom alkohola 7 (0.2g, 0.61mmol) i 1-(2-kloroetil)piperidin-monohidroklorida (1.9g, 0.01mol) dobiven je uljasti produkt (0.43g) koji je preveden u hidroklorid, t.t. 184-185 °C.

<sup>1</sup>H NMR (ppm, CDCl<sub>3</sub>): 1.51 (m, 3H); 2.23 (m, 7H); 3.07 (m, 2H); 3.18 (m, 2H); 4.23 (m, 2H); 7.32-7.74 (m, 8H); 12.3 (s, 1H).

#### Primjer 35

1-[2-(11-Kloro-1,8-ditiazibenzo[e,h]azulen-2-ilmetoksi)-etil]-pirolidin hidroklorid

Reakcijom alkohola 7 (0.2g, 0.61mmol) i 1-(2-kloroetil)pirolidin-hidroklorida (1.8g, 0.01mol) dobiven je uljasti produkt (0.27g) koji je preveden u hidroklorid, t.t. 238 °C.

<sup>1</sup>H NMR (ppm, CDCl<sub>3</sub>): 2.14 (m, 2H); 2.29 (m, 2H); 3.01 (m, 2H); 3.38 (m, 2H); 3.93 (m, 2H); 4.25 (m, 2H); 4.88 (s, 2H); 7.28-7.69 (m, 8H); 12.7 (s, 1H).

Spojevi opisani primjerima 36-40 pripremljeni su iz alkohola 8 i odgovarajućeg kloroalkildialkilamin-hidroklorida prema proceduri opisanoj u primjeru 36.

#### Primjer 36

[3-(11-Bromo-1,8-ditiazibenzo[e,h]azulen-2-ilmetoksi)-propil]-dimetil-amin hidroklorid

U otopinu 3-dimetilaminopropilklorid-hidroklorida (1.7g, 0.011mol) u 50%-tnom natrijevom hidroksidu (5 mL) dodan je benziltretilamonijev klorid (0.15g) te toluenska otopina alkohola 8 (0.23g, 0.61mmol). Reakcijska smjesa je uz snažno miješanje i refluks zagrijavana 3 sata. Potom je ohlađena na sobnu temperaturu, razrijeđena s vodom te ekstrahirana s diklorometanom. Nakon pročišćavanja na kolonskoj kromatografiji izoliran je uljasti produkt (0.25g) koji je preveden u hidroklorid, t.t. 170-176 °C.

<sup>1</sup>H NMR (ppm, CDCl<sub>3</sub>): 2.28 (m, 2H); 2.88 (d, 6H); 3.25 (m, 2H); 3.79 (m, 2H); 4.81 (s, 2H); 7.28-7.71 (m, 8H); 12.5 (s, 1H).

Primjer 37

[2-(11-Bromo-1,8-ditia-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetoksi)-etil]-dimetil-amin hidroklorid

Reakcijom alkohola 8 (0.23g, 0.61mmol) i 2-dimetilaminoetilklorid-hidroklorida (1.5g, 0.01mol) dobiven je uljasti produkt (0.31g) koji je preveden u hidroklorid, t.t. 147-150 °C.

<sup>1</sup>H NMR (ppm, CDCl<sub>3</sub>): 2.22 (s, 6H); 2.97 (m, 2H); 4.22 (m, 2H); 4.86 (s, 2H); 7.28-7.72 (m, 8H); 12.25 (2, 1H).

Primjer 38

4-[2-(11-Bromo-1,8-ditia-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetoksi)-etil]-morfolin

Reakcijom alkohola 8 (0.23g, 0.61mmol) i 4-(2-kloroetil)morfolin-hidroklorida (2.2g, 0.012mol) dobiven je uljasti produkt (0.11g).

MS (m/z): ES<sup>+</sup> 490 (MH<sup>+</sup>)

Primjer 39

1-[2-(11-Bromo-1,8-ditia-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetoksi)-etil]-piperidin

Reakcijom alkohola 8 (0.23g, 0.61mmol) i 1-(2-kloroetil)piperidin-monohidroklorida (2.2g, 0.012mol) dobiven je uljasti produkt (0.09g).

MS (m/z): ES<sup>+</sup> 488 (MH<sup>+</sup>)

Primjer 40

1-[2-(11-Bromo-1,8-ditia-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetoksi)-etil]-pirolidin

Reakcijom alkohola 8 (0.23g, 0.61mmol) i 1-(2-kloroetil)pirolidin-hidroklorida (2.2g, 0.012mol) dobiven je uljasti produkt (0.17g).

<sup>1</sup>H NMR (ppm, CDCl<sub>3</sub>): 2.02 (m, 4H); 3.05 (m, 6H); 3.96 (m, 2H); 4.81 (s, 2H); 7.23-7.76 (m, 8H).

Spojevi opisani primjerima 41-45 pripremljeni su iz alkohola 9 i odgovarajućeg kloroalkildialkilamin-hidroklorida prema proceduri opisanoj u primjeru 41.

Primjer 41

[3-(10-Trifluorometil-1,8-ditia-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetoksi)-propil]-dimetil-amin

U otopinu 3-dimetilaminopropilklorid-hidroklorida (1.1g, 0.007mol) u 50%-tnom natrijevom hidroksidu (5 mL) dodan je benziltretilamonijev klorid (0.15g) te toluenska otopina alkohola 9 (0.18g, 0.5mmol). Reakcijska smjesa je uz snažno miješanje i refluks zagrijavana 3 sata. Potom je ohlađena na sobnu temperaturu, razrijeđena s vodom te ekstrahirana s diklorometanom. Nakon pročišćavanja na kolonskoj kromatografiji izoliran je uljasti produkt (0.11g).

<sup>1</sup>H NMR (ppm, CDCl<sub>3</sub>): 2.21 (m, 2H); 2.48 (s, 6H); 2.71 (m, 2H); 3.69 (t, 2H); 4.76 (s, 2H); 7.23-7.89 (m, 8H).

Primjer 42

Dimetil-[2-(10-trifluorometil-1,8-ditia-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetoksi)-etil]-amin hidroklorid

Reakcijom alkohola 9 (0.18g, 0.5mmol) i 2-dimetilaminoetilklorid-hidroklorida (1g, 0.007mol) dobiven je uljasti produkt koji je preveden u hidroklorid (0.1g).

<sup>1</sup>H NMR (ppm, CDCl<sub>3</sub>): 2.94 (s, 6H); 3.32 (m, 2H); 4.18 (m, 2H); 4.85 (s, 2H); 7.29-7.70 (m, 7H); 7.93 (s, 1H); 12.85 (s, 1H).

Primjer 43

4-[2-(10-Trifluorometil-1,8-ditia-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetoksi)-etil]-morfolin

Reakcijom alkohola 9 (0.18g, 0.5mmol) i 4-(2-kloroetil)morfolin-hidroklorida (1.3g, 0.007mol) dobiven je uljasti produkt (0.20g).

<sup>1</sup>H NMR (ppm, CDCl<sub>3</sub>): 2.55 (m, 7H); 3.58 (m, 2H); 3.74 (m, 3H); 4.79 (s, 2H); 7.24-7.90 (m, 8H).

Primjer 44

1-[2-(10-Trifluorometil-1,8-ditia-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetoksi)-etil]-piperidin hidroklorid

Reakcijom alkohola 9 (0.18g, 0.5mmol) i 1-(2-kloroetil)piperidin-monohidroklorida (1.3g, 0.007mol) dobiven je uljasti produkt (0.18g) koji je preveden u hidroklorid.

<sup>1</sup>H NMR (ppm, CDCl<sub>3</sub>): 1.85 (m, 2H); 2.75-3.17 (m, 6H); 3.23 (m, 2H); 3.88 (m, 4H); 4.81 (s, 2H); 7.25-7.90 (m, 8H); 12.3 (s, 1H).

Primjer 45

1-[2-(10-Trifluorometil-1,8-ditia-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetoksi)-etil]-pirolidin hidroklorid

5 Reakcijom alkohola 9 (0.18g, 0.5mmol) i 1-(2-kloroetil)pirolidin-hidroklorida (1.2g, 0.007mol) dobiven je uljasti produkt (0.1g) koji je preveden u hidroklorid.

<sup>1</sup>H NMR (ppm, CDCl<sub>3</sub>): 2.01 (m, 2H); 2.75 (m, 2H); 3.10 (m, 4H); 3.99 (m, 2H); 4.17 (m, 2H); 4.83 (s, 2H); 7.26-7.91 (m, 8H); 12.3 (s, 1H).

10 Spojevi opisani primjerima 46-49 pripremljeni su iz alkohola 10 i odgovarajućeg kloroalkildialkilamin-hidroklorida prema proceduri opisanoj u primjeru 46.

Primjer 46

[3-(10-Kloro-1,8-ditia-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetoksi)-propil]-dimetil-amin

15 U otopinu 3-dimetilaminopropilklorid-hidroklorida (1.1g, 0.007mol) u 50%-tnom natrijevom hidroksidu (5 mL) dodan je benziltretilamonijev klorid (0.15g) te toluenska otopina alkohola 10 (0.16g, 0.48mmol). Reakcijska smjesa je uz snažno miješanje i refluks zagrijavana 3 sata. Potom je ohlađena na sobnu temperaturu, razrijeđena s vodom te ekstrahirana s diklorometanom. Nakon pročišćavanja na kolonskoj kromatografiji izoliran je uljasti produkt (0.17g).

20 <sup>1</sup>H NMR (ppm, CDCl<sub>3</sub>): 1.91 (m, 2H); 2.36 (s, 6H); 2.56 (m, 2H); 3.69 (t, 2H); 4.74 (s, 2H); 7.2-7.7 (m, 8H).

Primjer 47

[2-(10-Kloro-1,8-ditia-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetoksi)-etil]-dimetil-amin

25 Reakcijom alkohola 10 (0.16g, 0.48mmol) i 2-dimetilaminoetilklorid-hidroklorida (0.98g, 0.0068mol) dobiven je uljasti produkt koji je preveden u hidroklorid (0.12g).

<sup>1</sup>H NMR (ppm, CDCl<sub>3</sub>): 2.36 (s, 6H); 2.65 (m, 2H); 3.73 (m, 2H); 4.78 (s, 2H); 7.2-7.7 (m, 7H); 7.93 (s, 1H).

Primjer 48

1-[2-(10-Kloro-1,8-ditia-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetoksi)-etil]-piperidin hidroklorid

30 Reakcijom alkohola 10 (0.16g, 0.48mmol) i 1-(2-kloroetil)piperidin-monohidroklorida (1.25g, 0.0067mol) dobiven je uljasti produkt (0.11g) koji je preveden u hidroklorid.

<sup>1</sup>H NMR (ppm, CDCl<sub>3</sub>): 1.57 (m, 2H); 2.95-3.87 (m, 10H); 4.78 (s, 2H); 7.2-7. (m, 8H).

Primjer 49

1-[2-(10-Kloro-1,8-ditia-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetoksi)-etil]-pirolidin

40 Reakcijom alkohola 10 (0.16g, 0.48mmol) i 1-(2-kloroetil)pirolidin-hidroklorida (1.15g, 0.0067mol) dobiven je uljasti produkt (0.14g).

<sup>1</sup>H NMR (ppm, CDCl<sub>3</sub>): 1.87 (m, 4H); 2.76 (m, 2H); 2.88 (m, 2H); 3.86 (m, 2H); 4.78 (s, 2H); 7.2-7.65 (m, 8H).

45 Spojevi opisani primjerima 50-54 pripremljeni su iz alkohola 11 i odgovarajućeg kloroalkildialkilamin-hidroklorida prema proceduri opisanoj u primjeru 46.

Primjer 50

[3-(10-Bromo-1,8-ditia-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetoksi)-propil]-dimetil-amin hidroklorid

50 U otopinu 3-dimetilaminopropilklorid-hidroklorida (1.18g, 0.0074mol) u 50%-tnom natrijevom hidroksidu (5 mL) dodan je benziltretilamonijev klorid (0.15g) te toluenska otopina alkohola 11 (0.2g, 0.53mmol). Reakcijska smjesa je uz snažno miješanje i refluks zagrijavana 3 sata. Potom je ohlađena na sobnu temperaturu, razrijeđena s vodom te ekstrahirana s diklorometanom. Nakon pročišćavanja na kolonskoj kromatografiji izoliran je uljasti produkt (0.17g) koji je preveden u hidroklorid.

55 <sup>1</sup>H NMR (ppm, CDCl<sub>3</sub>): 2.23 (m, 2H); 2.81 (d, 6H); 3.17 (m, 2H); 3.74 (m, 2H); 4.75 (s, 2H); 7.21-7.81 (m, 8H); 12.3 (s, 1H).

Primjer 51

[2-(10-Bromo-1,8-ditia-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetoksi)-etil]-dimetil-amin hidroklorid

60 Reakcijom alkohola 11 (0.2g, 0.53mmol) i 2-dimetilaminoetilklorid-hidroklorida (1.18g, 0.0074mol) dobiven je uljasti produkt koji je preveden u hidroklorid (0.12g).

<sup>1</sup>H NMR (ppm, CDCl<sub>3</sub>): 2.91 (m, 6H); 3.27 (m, 2H); 4.15 (m, 2H); 4.80 (s, 2H); 7.23-7.84 (m, 8H); 12.4 (s, 1H).

Primjer 52

1-[2-(10-Bromo-1,8-ditiazibenzo[e,h]azulen-2-ilmetoksi)-etil]-piperidin hidroklorid

Reakcijom alkohola 11 (0.2g, 0.53mmol) i 1-(2-kloroetil)piperidin-monohidroklorida (1.27g, 0.0074mol) dobiven je uljasti produkt (0.15g) koji je preveden u hidroklorid.

<sup>1</sup>H NMR (ppm, CDCl<sub>3</sub>): 1.38 (m, 2H); 1.85 (m, 2H); 2.17-3.6 (m, 2H); 2.76 (m, 2H); 3.12 (m, 2H); 3.17 (m, 2H); 4.18 (m, 2H); 4.78 (s, 2H); 7.25-7.90 (m, 8H); 12.3 (s, 1H).

Primjer 53

1-[2-(10-Bromo-1,8-ditiazibenzo[e,h]azulen-2-ilmetoksi)-etil]-pirolidin

Reakcijom alkohola 11 (0.2g, 0.53mmol) i 1-(2-kloroetil)pirolidin-hidroklorida (1.37g, 0.0074mol) dobiven je uljasti produkt (0.09g).

<sup>1</sup>H NMR (ppm, CDCl<sub>3</sub>): 1.69 (m, 4H); 2.62 (m, 4H); 2.69 (m, 2H); 3.81 (m, 2H); 4.78 (s, 2H); 7.22-7.85 (m, 8H).

Primjer 54

[2-(10-Bromo-1,8-ditiazibenzo[e,h]azulen-2-ilmetoksi)-propil]-dimetil-amin hidroklorid

Reakcijom alkohola 11 (0.2g, 0.53mmol) i 2-dimetilaminoisopropilklorid-hidroklorida (1.18g, 0.0074mol) dobiven je uljasti produkt (0.12g).

<sup>1</sup>H NMR (ppm, CDCl<sub>3</sub>): 1.17 (d, 3H); 2.47 (s, 6H); 3.02 (m, 1H); 3.68 (m, 2H); 4.77 (s, 2H); 7.1-7.85 (m, 8H).

Spojevi opisani primjerima 55-57 pripremljeni su iz alkohola 12 i odgovarajućeg kloroalkildialkilamin-hidroklorida prema proceduri opisanoj u primjeru 55.

Primjer 55

[3-(9,11-Dimetil-1,8-ditiazibenzo[e,h]azulen-2-ilmetoksi)-propil]-dimetil-amin hidroklorid

U otopinu 3-dimetilaminopropilklorid-hidroklorida (1.23g, 0.0077mol) u 50%-tnom natrijevom hidroksidu (5 mL) dodan je benziltretilamonijev klorid (0.15g) te toluenska otopina alkohola 12 (0.18g, 0.55mmol). Reakcijska smjesa je uz snažno miješanje i refluks zagrijavana 3 sata. Potom je ohlađena na sobnu temperaturu, razrijeđena s vodom te ekstrahirana s diklorometanom. Nakon pročišćavanja na kolonskoj kromatografiji izoliran je uljasti produkt (0.13g) koji je preveden u hidroklorid.

<sup>1</sup>H NMR (ppm, CDCl<sub>3</sub>): 2.22 (m, 2H); 2.27 (s, 3H); 2.61 (s, 3H); 2.81 (s, 6H); 3.17 (m, 2H); 3.74 (m, 2H); 4.75 (s, 2H); 7.11-7.67 (m, 7H); 12.3 (s, 1H).

Primjer 56

[2-(9,11-Dimetil-1,8-ditiazibenzo[e,h]azulen-2-ilmetoksi)-etil]-dimetil-amin hidroklorid

Reakcijom alkohola 12 (0.18g, 0.55mmol) i 2-dimetilaminoetilklorid-hidroklorida (1.12g, 0.0077mol) dobiven je uljasti produkt koji je preveden u hidroklorid (0.09g).

<sup>1</sup>H NMR (ppm, CDCl<sub>3</sub>): 2.29 (s, 3H); 2.61 (s, 3H); 2.91 (m, 6H); 3.28 (m, 2H); 4.13 (m, 2H); 4.80 (s, 2H); 7.12-7.67 (m, 7H); 12.3 (s, 1H).

Primjer 57

1-[2-(9,11-Dimetil-1,8-ditiazibenzo[e,h]azulen-2-ilmetoksi)-etil]-pirolidin hidroklorid

Reakcijom alkohola 12 (0.18g, 0.55mmol) i 1-(2-kloroetil)pirolidin-hidroklorida (1.32g, 0.0077mol) dobiven je uljasti produkt (0.11g).

<sup>1</sup>H NMR (ppm, CDCl<sub>3</sub>): 2.07 (m, 2H); 2.24 (m, 2H); 2.69 (m, 2H); 2.29 (s, 3H); 2.61 (s, 3H); 2.95 (m, 2H); 3.85 (m, 2H); 4.12 (m, 2H); 4.80 (s, 2H); 7.22-7.85 (m, 7H); 12.5 (s, 1H).

Spojevi opisani primjerima 58-62 pripremljeni su iz alkohola 13 i odgovarajućeg kloroalkildialkilamin-hidroklorida prema proceduri opisanoj u primjeru 58.

Primjer 58

[3-(10,11-Dikloro-1,8-ditiazibenzo[e,h]azulen-2-ilmetoksi)-propil]-dimetil-amin hidroklorid

U otopinu 3-dimetilaminopropilklorid-hidroklorida (1.5g, 0.0095mol) u 50%-tnom natrijevom hidroksidu (5 mL) dodan je benziltretilamonijev klorid (0.15g) te toluenska otopina alkohola 13 (0.2g, 0.68mmol). Reakcijska smjesa je uz snažno miješanje i refluks zagrijavana 3 sata. Potom je ohlađena na sobnu temperaturu, razrijeđena s vodom te

ekstrahirana s diklorometanom. Nakon pročišćavanja na kolonskoj kromatografiji izoliran je uljasti produkt koji je preveden u hidroklorid (0.075g).

<sup>1</sup>H NMR (ppm, CDCl<sub>3</sub>): 2.25 (m, 2H); 2.83 (s, 6H); 3.19 (m, 2H); 3.75 (m, 2H); 4.76 (s, 2H); 7.22-7.74 (m, 7H); 12.35 (s, 1H).

#### Primjer 59

[2-(10,11-Dikloro-1,8-ditiazibenzo[e,h]azulen-2-ilmetoksi)-etil]-dimetil-amin hidroklorid

Reakcijom alkohola 13 (0.2g, 0.68mmol) i 2-dimetilaminoetilklorid-hidroklorida (1.4g, 0.0095mol) dobiven je uljasti produkt koji je preveden u hidroklorid (0.08g).

<sup>1</sup>H NMR (ppm, CDCl<sub>3</sub>): 2.97 (s, 6H); 3.47 (m, 2H); 4.15 (m, 2H); 4.81 (s, 2H); 7.23-7.74 (m, 7H); 12.3 (s, 1H).

#### Primjer 60

4-[2-(10,11-Dikloro-1,8-ditiazibenzo[e,h]azulen-2-ilmetoksi)-etil]-morfolin hidroklorid

Reakcijom alkohola 13 (0.2g, 0.68mmol) i 4-(2-kloroetil)morfolin-hidroklorida (1.7g, 0.0095mol) dobiven je uljasti produkt koji je preveden u hidroklorid (0.11g).

<sup>1</sup>H NMR (ppm, CDCl<sub>3</sub>): 3.02 (m, 2H); 3.27 (m, 2H); 3.60 (m, 2H); 3.99 (m, 2H); 4.16-4.36 (m, 4H); 4.80 (s, 2H); 7.22-7.74 (m, 7H); 12.55 (s, 1H).

#### Primjer 61

1-[2-(10,11-Dikloro-1,8-ditiazibenzo[e,h]azulen-2-ilmetoksi)-etil]-piperidin hidroklorid

Reakcijom alkohola 13 (0.2g, 0.68mmol) i 1-(2-kloroetil)piperidin-monohidroklorida (1.7g, 0.0095mol) dobiven je uljasti produkt koji je preveden u hidroklorid (0.045g).

<sup>1</sup>H NMR (ppm, CDCl<sub>3</sub>): 1.42 (m, 2H); 1.87 (m, 2H); 2.23-2.37 (m, 2H); 2.78 (m, 2H); 3.22 (m, 2H); 3.65 (m, 2H); 4.19 (m, 2H); 4.79 (s, 2H); 7.22-7.74 (m, 7H); 12.1 (s, 1H).

#### Primjer 62

1-[2-(10,11-Dikloro-1,8-ditiazibenzo[e,h]azulen-2-ilmetoksi)-etil]-pirolidin hidroklorid

Reakcijom alkohola 13 (0.2g, 0.68mmol) i 1-(2-kloroetil)pirolidin-hidroklorida (1.62g, 0.0095mol) dobiven je uljasti produkt koji je preveden u hidroklorid (0.09g).

<sup>1</sup>H NMR (ppm, CDCl<sub>3</sub>): 2.02-2.25 (m, 4H); 2.94 (m, 2H); 3.32 (m, 2H); 3.88 (m, 2H); 4.15 (m, 2H); 4.81 (s, 2H); 7.22-7.73 (m, 8H); 12.4 (s, 1H).

Spojivi opisani primjerima 63-64 pripremljeni su iz alkohola 14 i odgovarajućeg kloroalkildialkilamin-hidroklorida prema proceduri opisanoj u primjeru 63.

#### Primjer 63

[3-(9-Kloro-11-fluoro-1,8-ditiazibenzo[e,h]azulen-2-ilmetoksi)-propil]-dimetil-amin hidroklorid

U otopinu 3-dimetilaminopropilklorid-hidroklorida (1.22g, 0.0077mol) u 50%-tnom natrijevom hidroksidu (5 mL) dodan je benziltretilamonijev klorid (0.15g) te toluenska otopina alkohola 14 (0.19g, 0.55mmol). Reakcijska smjesa je uz snažno miješanje i refluks zagrijavana 3 sata. Potom je ohlađena na sobnu temperaturu, razrijeđena s vodom te ekstrahirana s diklorometanom. Nakon pročišćavanja na kolonskoj kromatografiji izoliran je uljasti produkt koji je preveden u hidroklorid (0.095g).

<sup>1</sup>H NMR (ppm, CDCl<sub>3</sub>): 2.24 (m, 2H); 2.82 (s, 6H); 3.18 (m, 2H); 3.74 (m, 2H); 4.77 (s, 2H); 7.11-7.73 (m, 7H); 12.35 (s, 1H).

#### Primjer 64

[2-(9-Kloro-11-fluoro-1,8-ditiazibenzo[e,h]azulen-2-ilmetoksi)-etil]-dimetil-amin hidroklorid

Reakcijom alkohola 14 (0.19g, 0.55mmol) i 2-dimetilaminoetilklorid-hidroklorida (1.12g, 0.0077mol) dobiven je uljasti produkt koji je preveden u hidroklorid (0.07g).

<sup>1</sup>H NMR (ppm, CDCl<sub>3</sub>): 2.97 (m, 6H); 3.37 (m, 2H); 4.15 (m, 2H); 4.2 (m, 2H); 4.87 (s, 2H); 7.08-7.79 (m, 7H); 12.5 (s, 1H).

#### Primjer 65

3-(11-Kloro-8-oksa-1-tiazibenzo[e,h]azulen-2-ilmetoksi)-propilamin

U otopinu 3-kloropropilamin-hidroklorida (1.03g, 7.96mmol) u 50%-tnom natrijevom hidroksidu (10 mL) dodan je benziltriethylamonijev klorid (0.3g) te toluenska otopina alkohola 3 (0.25g, 0.79 mmol). Reakcijska smjesa je uz snažno miješanje i refluks zagrijavana 3 sata. Potom je ohlađena na sobnu temperaturu, razrijeđena s vodom te ekstrahirana s diklorometanom. Nakon pročišćavanja na kolonskoj kromatografiji izoliran je uljasti produkt.

<sup>1</sup>H NMR (ppm, CDCl<sub>3</sub>): 1.91 (m, 2H); 2.99 (t, 2H); 3.67 (t, 2H); 4.73 (s, 2H); 7.15-7.45 (m, 8H).  
MS (m/z): 372.1 (MH<sup>+</sup>)

#### Primjer 66

##### 3-(8-Oksa-1-tia-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetoksi)-propilamin

Spoj je pripravljen kako je opisano u primjeru 65, reakcijom alkohola 1 (0.3g, 1.1mmol) i 3-kloropropilamin-hidroklorida (1.4g, 0.011mol) dobiven je uljasti produkt.

<sup>1</sup>H NMR (ppm, CDCl<sub>3</sub>): 2.02 (m, 2H); 3.14 (t, 2H); 3.66 (t, 2H); 4.72 (s, 2H); 7.15-7.45 (m, 9H).  
MS (m/z): 338.2 (MH<sup>+</sup>).

#### Primjer 67

##### N,N-Dimetil-[3-(11-metilsulfanil-1,8-ditia-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetoksi)-propil]-amin

U otopinu 3-dimetilaminopropil-klorid-hidroklorida (1.3g, 0.0082mol) u 50%-tnom natrijevom hidroksidu (6 mL) dodan je benziltriethylamonijev klorid (0.18g, 0.79 mmol) te toluenska otopina alkohola 20 (0.2g, 0.58mmol). Reakcijska smjesa je uz snažno miješanje i refluks zagrijavana 4 sata. Potom je ohlađena na sobnu temperaturu, razrijeđena s vodom te ekstrahirana s diklorometanom. Nakon pročišćavanja na kolonskoj kromatografiji izoliran je uljasti produkt (0.11g).

<sup>1</sup>H NMR (ppm, CDCl<sub>3</sub>): 2.03 (m, 2H); 2.48 (s, 3H); 2.53 (s, 6H); 2.79 (t, 2H); 3.69 (t, 2H); 4.74 (s, 2H); 7.15-7.65 (m, 8H).

#### Primjer 68

##### N,N-Dimetil-[2-(11-metilsulfanil-1,8-ditia-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetoksi)-etil]-amin

Spoj je pripravljen kako je opisano u primjeru 67 i to reakcijom alkohola 20 (0.2g, 0.58mmol) i 2-dimetilaminoetil klorid-hidroklorida (1.2g, 8.2mmol) te je dobiven uljasti produkt (0.13g).

<sup>1</sup>H NMR (ppm, CDCl<sub>3</sub>): 2.45 (s, 3H); 2.47 (s, 6H); 2.77 (t, 2H); 3.81 (m, 2H); 4.77 (s, 2H); 7.2-7.6 (m, 8H).

#### Primjer 69

##### N,N-Dimetil-[3-(10-metil-1,8-ditia-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetoksi)-propil]-amin

U otopinu 3-dimetilaminopropil-klorid-hidroklorida (1.4g, 8.8mmol) u 50%-tnom natrijevom hidroksidu (7 mL) dodan je benziltriethylamonijev klorid (0.2g, 0.88mmol) te toluenska otopina alkohola 21 (0.25g, 0.63mmol). Reakcijska smjesa je uz snažno miješanje i refluks zagrijavana 4 sata. Potom je ohlađena na sobnu temperaturu, razrijeđena s vodom te ekstrahirana s diklorometanom. Nakon pročišćavanja na kolonskoj kromatografiji izoliran je uljasti produkt.

<sup>1</sup>H NMR (ppm, CDCl<sub>3</sub>): 2.01 (m, 2H); 2.34 (s, 3H); 2.53 (s, 6H); 2.82 (s, 2H); 3.68 (t, 2H); 4.73 (s, 2H); 7.15-7.65 (m, 8H).

MS (m/z): 396 (MH<sup>+</sup>)

#### Primjer 70

##### N,N-Dimetil-[2-(10-metil-1,8-ditia-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetoksi)-etil]-amin

Spoj je pripravljen kako je opisano u primjeru 69 i to reakcijom alkohola 21 (0.25g, 0.63mmol) i 2-dimetilaminoetil-klorid-hidroklorida (1.28g, 8.8mmol) dobiven je uljasti produkt (0.2g).

<sup>1</sup>H NMR (ppm, CDCl<sub>3</sub>): 2.34 (s, 3H); 2.43 (s, 6H); 2.73 (t, 2H); 3.77 (t, 2H); 4.78 (s, 2H); 7.1-7.6 (m, 8H).

#### Primjer 71

##### N,N-Dimetil-[3-(11-metil-1,8-ditia-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetoksi)-propil]-amin

U otopinu 3-dimetilaminopropil-klorid-hidroklorida (1.4g, 8.8mmol) u 50%-tnom natrijevom hidroksidu (10 mL) dodan je benziltriethylamonijev klorid (0.2g, 0.88mmol) te toluenska otopina alkohola 22 (0.25g, 0.63mmol). Reakcijska smjesa je uz snažno miješanje i refluks zagrijavana 4 sata. Potom je ohlađena na sobnu temperaturu, razrijeđena s vodom te ekstrahirana s diklorometanom. Nakon pročišćavanja na kolonskoj kromatografiji izoliran je uljasti produkt (0.21g).

<sup>1</sup>H NMR (ppm, CDCl<sub>3</sub>): 1.91 (m, 2H); 2.34 (s, 6H); 2.38 (s, 3H); 2.53 (t, 2H); 3.69 (t, 2H); 4.77 (s, 2H); 7.15-7.67 (m, 8H).

Primjer 72*N,N*-Dimetil-[2-(11-metil-1,8-ditiazodibenzo[*e,h*]azulen-2-ilmetoksi)-etil]-amin

Spoj je pripravljen kako je opisano u primjeru 71 i to reakcijom alkohola 22 (0.25g, 0.63mmol) i 2-dimetilaminoetil klorid-hidroklorida (1.3g, 8.8mmol) te je dobiven uljasti produkt (0.2g).

<sup>1</sup>H NMR (ppm, CDCl<sub>3</sub>): 2.34 (s, 3H); 2.56 (s, 6H); 2.87 (m, 2H); 3.87 (m, 2H); 4.78 (s, 2H); 7.1-7.6 (m, 8H).

Primjer 73*N,N*-Dimetil-[3-(10-metoksi-8-oksa-1-tiazodibenzo[*e,h*]azulen-2-ilmetoksi)-propil]-amin

U otopinu 3-dimetilaminopropil-klorid-hidroklorida (0.75g, 4.17mmol) u 50%-tnom natrijevom hidroksidu (10 mL) dodan je benzilretilamonijev klorid (0.1g, 0.44mmol) te toluenska otopina alkohola 23 (0.2g, 0.64mmol). Reakcijska smjesa je uz snažno miješanje i refluks zagrijavana 4 sata. Potom je ohlađena na sobnu temperaturu, razrijeđena s vodom te ekstrahirana s diklorometanom. Nakon pročišćavanja na kolonskoj kromatografiji izoliran je uljasti produkt (0.075g).

<sup>1</sup>H NMR (ppm, CDCl<sub>3</sub>): 1.94 (m, 2H); 2.39 (s, 6H); 2.82 (m, 2H); 3.63 (t, 2H); 3.83 (s, 3H); 4.7 (s, 2H); 6.7-7.46 (m, 8H).

MS (*m/z*): 396 (MH<sup>+</sup>).

Primjer 74*N,N*-Dimetil-[2-(10-metoksi-8-oksa-1-tiazodibenzo[*e,h*]azulen-2-ilmetoksi)-etil]-amin

Spoj je pripravljen kako je opisano u primjeru 73 i to reakcijom alkohola 23 (0.2g, 0.64mmol) i 2-dimetilaminoetil-klorid-hidroklorida (0.75g, 5.15mmol) te je izoliran uljasti produkt (0.063g).

<sup>1</sup>H NMR (ppm, CDCl<sub>3</sub>): 2.65 (s, 6H); 2.99 (m, 2H); 3.84 (s, 3H); 3.91 (m, 2H); 4.76 (s, 2H); 6.73-7.4 (m, 8H).

MS (*m/z*): 382 (MH<sup>+</sup>).

Primjer 751-(2-(10-Metoksi-8-oksa-1-tiazodibenzo[*e,h*]azulen-2-ilmetoksi)-etil)-piperidin

Spoj je pripravljen kako je opisano u primjeru 73 i to reakcijom alkohola 23 (0.2g, 0.64mmol) i 1-(2-kloroetil)piperidin hidroklorida (0.75g, 4.1mmol) te je izoliran uljasti produkt (0.04g).

MS (*m/z*): 421 (MH<sup>+</sup>).

Primjer 761-(2-(10-Metoksi-8-oksa-1-tiazodibenzo[*e,h*]azulen-2-ilmetoksi)-etil)-pirolidin

Spoj je pripravljen kako je opisano u primjeru 73 i to reakcijom alkohola 23 (0.2g, 0.64mmol) i 1-(2-kloroetil)pirolidin-hidroklorida (0.75g, 4.4mmol) dobiven je uljasti produkt (0.050g).

MS (*m/z*): 408 (MH<sup>+</sup>).

Primjer 773-(10-Metoksi-8-oksa-1-tiazodibenzo[*e,h*]azulen-2-ilmetoksi)-propilamin

Spoj je pripravljen kako je opisano u primjeru 73 i to reakcijom alkohola 23 (0.2g, 0.64mmol) i 3-kloropropilamin-hidroklorida (0.75g, 5.7mmol) dobiven je uljasti produkt (0.04g).

MS (*m/z*): 368.2 (MH<sup>+</sup>).

Primjer 78*N,N*-Dimetil-[3-(6-kloro-1,8-ditiazodibenzo[*e,h*]azulen-2-ilmetoksi)-propil]-amin

U otopinu 3-dimetilaminopropil-klorid-hidroklorida (0.48g, 3.0mmol) u 50%-tnom natrijevom hidroksidu (5 mL) dodan je benzilretilamonijev klorid (0.2g, 0.88mmol) te toluenska otopina alkohola 24 (0.1g, 0.3mmol). Reakcijska smjesa je uz snažno miješanje i refluks zagrijavana 4 sata. Potom je ohlađena na sobnu temperaturu, razrijeđena s vodom te ekstrahirana s diklorometanom. Nakon pročišćavanja na kolonskoj kromatografiji izoliran je uljasti produkt (0.09g).

<sup>1</sup>H NMR (ppm, CDCl<sub>3</sub>): 1.91 (m, 2H); 2.35 (s, 6H); 2.55 (t, 2H); 3.66 (t, 2H); 4.73 (s, 2H); 7.16-7.64 (m, 8H).

MS (*m/z*): 416 (MH<sup>+</sup>).

Primjer 79*N,N*-Dimetil-[2-(6-kloro-1,8-ditiazodibenzo[*e,h*]azulen-2-ilmetoksi)-etil]-amin

Spoj je pripravljen kako je opisano u primjeru 78 i to reakcijom alkohola 24 (0.15g, 0.63mmol) i 2-dimetilaminoetilklorid-hidroklorida (0.65g, 4.5mmol) te je izoliran uljasti produkt (0.08g).

<sup>1</sup>H NMR (ppm, CDCl<sub>3</sub>): 2.56 (s, 6H); 2.89 (t, 2H); 3.88 (t, 2H); 4.78 (s, 2H); 7.2-7.6 (m, 8H).

MS (m/z): 402 (MH<sup>+</sup>)

#### Primjer 80

3-(6-Kloro-1,8-ditiaz-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetoksi)-propilamin

Spoj je pripravljen kako je opisano u primjeru 27 i to reakcijom alkohola 24 (0.15g, 0.45mmol) i 3-kloropropilamin-hidroklorida (0.59g, 4.5mmol) te je izoliran uljasti produkt (0.1g).

MS (m/z): 388.1 (MH<sup>+</sup>).

#### Primjer 81

N,N-Dimetil-[3-(10-fluoro-1,8-ditiaz-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetoksi)-propil]-amin

U otopinu 3-dimetilaminopropilklorid-hidroklorida (1.41g, 8.9mmol) u 50%-tnom natrijevom hidroksidu (7 mL) dodan je benziltretilamonijev klorid (0.2g, 0.88mmol) te toluenska otopina alkohola 27 (0.2g, 0.64mmol). Reakcijska smjesa je uz snažno miješanje i refluks zagrijavana 4 sata. Potom je ohlađena na sobnu temperaturu, razrijeđena s vodom te ekstrahirana s diklorometanom. Nakon pročišćavanja na kolonskoj kromatografiji izoliran je uljasti produkt (0.097g).

<sup>1</sup>H NMR (ppm, CDCl<sub>3</sub>): 1.9 (m, 2H); 2.37 (s, 6H); 2.58 (m, 2H); 3.67 (t, 2H); 4.73 (s, 2H); 7.0-7.65 (m, 8H).

#### Primjer 82

N,N-Dimetil-[2-(10-fluoro-1,8-ditiaz-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetoksi)-etil]-amin

Spoj je pripravljen kako je opisano u primjeru 81 i to reakcijom alkohola 27 (0.2g, 0.64mmol) i 2-dimetilaminoetilklorid-hidroklorida (1.28g, 8.9mmol) dobiven je uljasti produkt (0.085g).

<sup>1</sup>H NMR (ppm, CDCl<sub>3</sub>): 2.46 (s, 6H); 2.79 (t, 2H); 3.79 (t, 2H); 4.76 (s, 2H); 7.0-7.63 (m, 8H).

#### Primjer 83

[2-(3-Dimetilamino-propoksimetil)-1-tia-8-aza-dibenzo[e,h]azulen-8-il]-fenil-metanon

Spoj je pripravljen kako je opisano u primjeru 81 i to reakcijom alkohola 25 (0.15g, 0.39mmol) i 3-dimetilaminopropilklorid-hidroklorida (0.62g, 3.9mmol) dobiven je uljasti produkt (0.03g).

<sup>1</sup>H NMR (ppm, CDCl<sub>3</sub>): 1.96 (p, 2H); 2.38 (s, 6H); 2.60 (t, 2H); 3.70 (t, 2H); 4.79 (s, 2H); 7.10-7.60 (m, 14H).

#### Primjer 84

[2-(2-Dimetilamino-etoksimetil)-1-tia-8-aza-dibenzo[e,h]azulen-8-il]-fenil-metanon

Spoj je pripravljen kako je opisano u primjeru 81 i to reakcijom alkohola 25 (0.15g, 0.39mmol) i 2-dimetilaminoetilklorid-hidroklorida (0.56g, 3.9mmol) dobiven je uljasti produkt (0.04g).

<sup>1</sup>H NMR (ppm, DMSO): 2.17 (s, 6H); 2.45 (t, 2H); 3.58 (t, 2H); 4.65 (s, 2H); 6.90-7.63 (m, 14H).

#### Primjer 85

N,N-Dimetil-[3-(8H-1-tia-8-aza-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetoksi)-propil]-amin

Spoj je pripravljen kako je opisano u primjeru 81 i to reakcijom alkohola 26 (0.03g, 0.107mmol) i 3-dimetilaminopropilklorid-hidroklorida (0.17g, 1.07mmol) dobiven je uljasti produkt (0.03g).

<sup>1</sup>H NMR (ppm, CDCl<sub>3</sub>): 1.98 (p, 2H); 2.49 (s, 6H); 2.70 (t, 2H); 3.63 (t, 2H); 4.68 (s, 2H); 5.24 (s, 1H); 6.75-7.35 (m, 9H).

#### Primjer 86

N,N-Dimetil-[2-(8H-1-tia-8-aza-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetoksi)-etil]-amin

Spoj je pripravljen kako je opisano u primjeru 81 i to reakcijom alkohola 26 (0.04g, 0.143mmol) i 2-dimetilaminoetilklorid-hidroklorida (0.29g, 2.0mmol) dobiven je uljasti produkt (0.04g).

<sup>1</sup>H NMR (ppm, CDCl<sub>3</sub>): 2.47 (s, 6H); 2.77 (t, 2H); 3.76 (t, 2H); 4.71 (s, 2H); 5.27 (s, 1H); 6.80-7.35 (m, 9H).

#### Primjer 87

[3-(11-Fluoro-8-oksa-1-tia-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetoksi)]-propilamin hidroklorid

Spoj je pripravljen kako je opisano u primjeru 81 i to reakcijom alkohola 4 (0.25g, 0.84mmol) i 3-kloropropilamin-hidroklorida (1.53g, 0.012mol) dobiven je uljasti produkt koji je preveden u hidroklorid (0.05g).

<sup>1</sup>H NMR (ppm, CDCl<sub>3</sub>): 1.9 (m, 2H); 3.04 (m, 2H); 3.20 (m, 2H); 3.71 (m, 2H); 4.74 (s, 2H); 6.91-7.55 (m, 8H).  
MS *m/z* (ES<sup>+</sup>): 356.2 (MH<sup>+</sup>)

#### Primjer 88

**[3-(1,8-Ditia-dibenzo[*e,h*]azulen-2-ilmetoksi)]-propilamin**

Spoj je pripremljen kako je opisano u primjeru 81 i to reakcijom alkohola 5 (0.25g, 0.84mmol) i 3-kloropropilamin-hidroklorida (1.54g, 0.012mol) dobiven je uljasti produkt (0.14g).

<sup>1</sup>H NMR (ppm, CDCl<sub>3</sub>): 1.89 (m, 2H); 2.98 (t, 2H); 3.29 (bs, 2H); 3.67 (t, 2H); 4.74 (s, 2H); 7.16-7.63 (m, 9H).

MS *m/z* (ES<sup>+</sup>): 354 (MH<sup>+</sup>)

#### Primjer 89

***N,N*-Dimetil-{3-[3-(8-oksa-1-tia-dibenzo[*e,h*]azulen-2-il)-propiloksi]-propil}-amin**

U otopinu 3-dimetilaminopropil klorid-hidroklorida (0.65g, 0.0041mol) u 50%-tnom natrijevom hidroksidu (5 mL) dodan je benziltretilamonijev klorid (0.15g) te toluenska otopina alkohola 15 (0.09g, 0.29mmol). Reakcijska smjesa je uz snažno miješanje i refluks zagrijavana 3 sata. Potom je ohlađena na sobnu temperaturu, razrijeđena s vodom te ekstrahirana s diklorometanom. Nakon pročišćavanja na kolonskoj kromatografiji izoliran je uljasti produkt (0.05g).

<sup>1</sup>H NMR (ppm, CDCl<sub>3</sub>): 2.02 (m, 2H); 2.13 (m, 2H); 2.73 (s, 6H); 2.96 (t, 2H); 3.09 (t, 2H); 3.54 (m, 4H); 7.07 (s, 1H); 7.14-7.46 (m, 8H).

#### Primjer 90

***N,N*-Dimetil-{2-[3-(8-oksa-1-tia-dibenzo[*e,h*]azulen-2-il)-propiloksi]-etil}-amin**

Spoj je pripremljen kako je opisano u primjeru 89 i to reakcijom alkohola 15 (0.09g, 0.29mmol) i 2-dimetilaminoetil klorid-hidroklorida (0.58g, 0.004mol) dobiven je uljasti produkt (0.025g).

<sup>1</sup>H NMR (ppm, CDCl<sub>3</sub>): 2.04 (m, 2H); 2.38 (s, 6H); 2.66 (t, 2H); 2.97 (t, 2H); 3.56 (t, 2H); 3.62 (t, 2H); 7.06 (s, 1H); 7.13-7.46 (m, 8H).

#### Primjer 91

***N,N*-Dimetil-{3-[3-(1,8-ditia-dibenzo[*e,h*]azulen-2-il)-propiloksi]-propil}-amin**

U otopinu 3-dimetilaminopropil klorid-hidroklorida (0.90g, 0.0052mol) u 50%-tnom natrijevom hidroksidu (5 mL) dodan je benziltretilamonijev klorid (0.15g) te toluenska otopina alkohola 16 (0.12g, 0.37mmol). Reakcijska smjesa je uz snažno miješanje i refluks zagrijavana 3 sata. Potom je ohlađena na sobnu temperaturu, razrijeđena s vodom te ekstrahirana s diklorometanom. Nakon pročišćavanja na kolonskoj kromatografiji izoliran je uljasti produkt (0.035g).

<sup>1</sup>H NMR (ppm, CDCl<sub>3</sub>): 1.84 (m, 2H); 2.06 (m, 2H); 2.32 (s, 6H); 2.48 (t, 2H); 3.00 (t, 2H); 3.55 (m, 4H); 7.05 (s, 1H); 7.25-7.70 (m, 8H).

#### Primjer 92

***N,N*-Dimetil-{2-[3-(1,8-ditia-dibenzo[*e,h*]azulen-2-il)-propiloksi]-etil}-amin**

Spoj je pripremljen kako je opisano u primjeru 91 i to reakcijom alkohola 16 (0.21g, 0.63mmol) i 2-dimetilaminoetilklorid-hidroklorida (1.27g, 0.009mol) dobiven je uljasti produkt (0.13g).

<sup>1</sup>H NMR (ppm, CDCl<sub>3</sub>): 2.03 (m, 2H); 2.35 (s, 6H); 2.64 (t, 2H); 2.96 (t, 2H); 3.54 (t, 2H); 3.59 (t, 2H); 7.02 (s, 1H); 7.21-7.65 (m, 8H).

#### Primjer 93

***N,N*-Dimetil-{3-[3-(8H-1-tia-dibenzo[*e,h*]azulen-2-ilmetoksi)-propil]-amin**

U otopinu 3-dimetilaminopropil klorid-hidroklorida (1.14g, 0.0072mol) u 50%-tnom natrijevom hidroksidu (5 mL) dodan je benziltretilamonijev klorid (0.15g) te toluenska otopina alkohola 17 (0.2g, 0.72mmol). Reakcijska smjesa je uz snažno miješanje i refluks zagrijavana 3 sata. Potom je ohlađena na sobnu temperaturu, razrijeđena s vodom te ekstrahirana s diklorometanom. Nakon pročišćavanja na kolonskoj kromatografiji izoliran je uljasti produkt (0.20g).

<sup>1</sup>H NMR (ppm, CDCl<sub>3</sub>): 1.93 (m, 2H); 2.37 (s, 6H); 2.57 (t, 2H); 3.67 (t, 2H); 3.75 (m, 2H); 4.75 (s, 2H); 7.20-7.55 (m, 9H).

#### Primjer 94

***N,N*-Dimetil-{2-(8H-1-tia-dibenzo[*e,h*]azulen-2-ilmetoksi)-etil}-amin**

Spoj je pripremljen kako je opisano u primjeru 93 i to reakcijom alkohola 17 (0.20g, 0.72mmol) i 2-dimetilaminoetil klorid-hidroklorida (1.03g, 0.007mol) dobiven je uljasti produkt (0.19g).

<sup>1</sup>H NMR (ppm, CDCl<sub>3</sub>): 2.54 (s, 6H); 2.88 (t, 2H); 3.75 (m, 2H); 3.85 (t, 2H); 4.79 (s, 2H); 7.20-7.52 (m, 9H).

#### Primjer 95

*N,N*-Dimetil-3-[3-(1,8-ditiazidibenzo[*e,h*]azulen-2-il)-aliloksi]-propil]-amin

U otopinu 3-dimetilaminopropilklorid-hidroklorida (0.34g, 0.0022mol) u 50%-tnom natrijevom hidroksidu (5 mL) dodan je benziltriethylamonijev klorid (0.15g) te toluenska otopina alkohola 18 (0.05g, 0.15mmol). Reakcijska smjesa je uz snažno miješanje i refluks zagrijavana 3 sata. Potom je ohlađena na sobnu temperaturu, razrijeđena s vodom te ekstrahirana s diklorometanom. Nakon pročišćavanja na kolonskoj kromatografiji izoliran je uljasti produkt. (0.012g).

MS *m/z* (ES<sup>+</sup>): 408.2 (MH<sup>+</sup>)

#### Primjer 96

*N,N*-Dimetil-2-[3-(1,8-ditiazidibenzo[*e,h*]azulen-2-il)-aliloksi]-etil]-amin

Spoj je pripremljen kako je opisano u primjeru 95 i to reakcijom alkohola 18 (0.11g, 0.34mmol) i 2-dimetilaminoetilklorid-hidroklorida (0.64g, 0.004mol) dobiven je uljasti produkt (0.018g).

MS *m/z* (ES<sup>+</sup>): 394.2 (MH<sup>+</sup>)

#### Primjer 97

*N,N*-Dimetil-3-(8-benzil-8H-1-tia-8-aza-dibenzo[*e,h*]azulen-2-ilmetoksi)-propil]-amin

U otopinu 3-dimetilaminopropilklorid-hidroklorida (1.2g, 0.0054mol) u 50%-tnom natrijevom hidroksidu (5 mL) dodan je benziltriethylamonijev klorid (0.15 g) te toluenska otopina alkohola 19 (0.20g, 0.54 mmol). Reakcijska smjesa je uz snažno miješanje i refluks zagrijavana 3 sata. Potom je ohlađena na sobnu temperaturu, razrijeđena s vodom te ekstrahirana s diklorometanom. Nakon pročišćavanja na kolonskoj kromatografiji izoliran je uljasti produkt (0.15g).

<sup>1</sup>H NMR (ppm, CDCl<sub>3</sub>): 1.97 (m, 2H); 2.42 (s, 6H); 2.66 (t, 2H); 3.68 (t, 2H); 4.76 (s, 2H); 4.99 (d, 2H); 6.95-7.40 (m, 14H).

#### Primjer 98

*N,N*-Dimetil-2-(8-benzil-8H-1-tia-8-aza-dibenzo[*e,h*]azulen-2-ilmetoksi)-etil]-amin

Spoj je pripremljen kako je opisano u primjeru 97 i to reakcijom alkohola 19 (0.20g, 0.54 mmol) i 2-dimetilaminoetilklorid-hidroklorida (1.10g, 0.008mol) dobiven je uljasti produkt (0.15g).

<sup>1</sup>H NMR (ppm, CDCl<sub>3</sub>): 2.70 (s, 6H); 3.06 (t, 2H); 3.98 (t, 2H); 4.82 (s, 2H); 5.00 (d, 2H); 6.97-7.40 (m, 14H).

#### Primjer 99

*N*-Metil-3-(11-kloro-8-oksa-1-tia-dibenzo[*e,h*]azulen-2-ilmetoksi)-propil]-amin

U metanolnu otopinu spoja strukture I (X = O, R<sub>1</sub> = R<sub>2</sub> = R<sub>3</sub> = R<sub>4</sub> = R<sub>5</sub> = R<sub>6</sub> = R<sub>7</sub> = R<sub>8</sub> = R<sub>9</sub> = H, R<sub>2</sub>=Cl, R<sub>10</sub> = CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>) (1.79g, 4.48mmol u 50mL metanola) dodan je natrijev acetat trihidrat (3.05g, 0.022mol) i jod (1.2g, 4.7mmol). Reakcijska smjesa se osvjetli lampom od 500W te se reakcijska smjesa miješa pri sobnoj temperaturi 5h. Kad je sav reaktant izreagirao (tijek reakcije prati se tankoslojnom kromatografijom) u reakcijsku smjesu se doda natrijev tiosulfat te se upari otapalo. Ostatak se ekstrahira etil-acetatom. Nakon pročišćavanja na koloni izolirano je 1.2g uljastog produkta.

<sup>1</sup>H NMR (ppm, CDCl<sub>3</sub>): 1.93 (m, 2H); 2.35-2.45(bs, 1H); 2.5 (s, 3H); 2.80 (t, 2H); 3.66 (t, 2H); 4.73 (s, 2H); 7.18-7.47(m, 8H).

#### Primjer 100

*N*-Metil-2-(11-kloro-8-oksa-1-tia-dibenzo[*e,h*]azulen-2-ilmetoksi)-etil]-amin

U metanolnu otopinu spoja strukture I (X = O, R<sub>1</sub> = R<sub>2</sub> = R<sub>3</sub> = R<sub>4</sub> = R<sub>5</sub> = R<sub>6</sub> = R<sub>7</sub> = R<sub>8</sub> = R<sub>9</sub> = H, R<sub>2</sub>=Cl, R<sub>10</sub> = CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>) (0.47g, 1.22mmol u 30mL metanola) dodan je natrijev acetat trihidrat (0.83g, 6.1mmol) i jod (0.32g, 1.28mmol). Reakcijska smjesa se osvjetli lampom od 500W te se reakcijska smjesa miješa na sobnoj temperaturi 5h. Kad je sav reaktant izreagirao (tijek reakcije prati se tankoslojnom kromatografijom) u reakcijsku smjesu se doda natrijev tiosulfat te se upari otapalo. Suhi ostatak se ekstrahira etil-acetatom. Nakon pročišćavanja na koloni izolirano je 0.29g uljastog produkta.

<sup>1</sup>H NMR (ppm, CDCl<sub>3</sub>): 2.26(bs, 1H); 2.5 (s, 3H); 2.85 (t, 2H); 3.71 (t, 2H); 4.75 (s, 2H); 7.18-7.47(m, 8H).

#### Primjer 101

*N*-Metil-3-(8-oksa-1-tia-dibenzo[*e,h*]azulen-2-ilmetoksi)-propil]-amin

U metanolnu otopinu spoja strukture I ( $X = O$ ,  $R_1 = R_2 = R_3 = R_4 = R_5 = R_6 = R_7 = R_8 = R_9 = H$ ,  $R_{10} = CH_2OCH_2CH_2CH_2N(CH_3)_2$ ) (0.18g, 0.49mmol u 10mL metanola) dodan je natrijev acetat trihidrat (0.33g, 2.46mmol) i jod (0.13g, 0.52mmol). Reakcijska smjesa se osvjetli lampom od 500W te se reakcijska smjesa miješa pri sobnoj temperaturi 5h. Kad je sav reaktant izreagirao (tijek reakcije prati se tankoslojnom kromatografijom) u reakcijsku smjesu se doda natrijev tiosulfat te se upari otapalo. Ostatak se ekstrahira etil-acetatom. Nakon pročišćavanja na koloni izolirano je 0.1g uljastog

produkta.  
 $^1H$  NMR (ppm,  $CDCl_3$ ): 2.2 (m, 2H); 2.72 (s, 3H); 3.15 (m, 2H); 3.72 (t, 2H); 4.75 (s, 2H); 7.15-7.47(m, 9H); 9.44 (bs, 1H).

#### Primjer 102

*N*-Metil-{3-(1,8-ditia-dibenzo[*e,h*]azulen-2-ilmetoksi)-propil}-amin

U metanolnu otopinu spoja strukture I ( $X = S$ ,  $R_1 = R_2 = R_3 = R_4 = R_5 = R_6 = R_7 = R_8 = R_9 = H$ ,  $R_{10} = CH_2OCH_2CH_2CH_2N(CH_3)_2$ ) (0.14g, 0.37mmol u 10mL metanola) dodan je natrijev acetat trihidrat (0.25g, 1.83mmol) i jod (0.1g, 0.39mmol). Reakcijska smjesa se osvjetli lampom od 500W te se reakcijska smjesa miješa pri sobnoj temperaturi 5h. Kad je sav reaktant izreagirao (tijek reakcije prati se tankoslojnom kromatografijom) u reakcijsku smjesu se doda natrijev tiosulfat te se upari otapalo. Ostatak se ekstrahira etil-acetatom. Nakon pročišćavanja na koloni izolirano je 0.09g uljastog produkta.

$^1H$  NMR (ppm,  $CDCl_3$ ): 2.17 (m, 2H); 2.69 (s, 3H); 3.15 (t, 2H); 3.76 (t, 2H); 4.5-4.7 (bs, 1H); 4.79 (s, 2H); 7.20-7.63(m, 9H).

#### Primjer 103

2-Bromometil-1,8-ditia-dibenzo[*e,h*]azulen

Otopina alkohola 5 (0.5g, 1.69mmol) u 47%-tnoj bromovodičnoj kiselini (1.4mL) zagrijava se uz refluks 3h. Kad je sav reaktant izreagirao (tijek reakcije prati se tankoslojnom kromatografijom) u reakcijsku smjesu se doda voda (10mL) te se produkt ekstrahira etil acetatom. Sirovi produkt pročisti se kromatografijom na koloni. Izolirano je 0.5g uljastog produkta.

$^1H$  NMR (ppm,  $CDCl_3$ ): 4.80 (s, 2H); 7.27-7.65 (m, 9H).

#### Primjer 104

(1,8-Ditia-dibenzo[*e,h*]azulen-2-il)-acetonitril

U etanolnu otopinu 2-bromometil-1,8-ditia-dibenzo[*e,h*]azulena (0.5g, 1.4mmol u 8mL etanola) doda se natrijev cijanid (0.105g, 2.1mmol) te se reakcijska smjesa zagrijava uz refluks 8 sati. Kad je sav reaktant izreagirao (tijek reakcije prati se tankoslojnom kromatografijom) otapalo se upari, a suhi ostatak ekstrahira u sistemu dietil-eter/voda. Izolirano je 0.4g uljastog produkta.

IR (film): 3055  $cm^{-1}$ ; 2972  $cm^{-1}$ ; 2922  $cm^{-1}$ ; 2851  $cm^{-1}$ ; 32252  $cm^{-1}$  (CN); 1713  $cm^{-1}$ ; 1476  $cm^{-1}$

#### Primjer 105

2-(1,8-Ditia-dibenzo[*e,h*]azulen-2-il)-etilamin

U suspenziju  $LiAlH_4$  u suhom eteru (0.1g, 2.62mmol u 20mL etera) dokapana je eterska otopina spoja strukture I ( $X = S$ ,  $R_1 = R_2 = R_3 = R_4 = R_5 = R_6 = R_7 = R_8 = R_9 = H$ ,  $R_{10} = CH_2CN$ ) (0.4g, 1.31mmol). Reakcijska smjesa miješana je na sobnoj temperaturi 4 sata. Nakon što je sva količina estera izreagirala (tijek reakcije praćen je tankoslojnom kromatografijom) suvišak  $LiAlH_4$  razoren je dodatkom dietiletera i vode. Nastali bijeli talog se odfiltrira, a filtrat se nakon sušenja na bezvodnom  $Na_2SO_4$  upari pod sniženim tlakom. Sirovi produkt pročišćen je kromatografijom na koloni. Izolirano je 0.025g uljastog produkta.

MS  $m/z$  ( $ES^+$ ): 293.2 ( $M-NH_2$ ); 310.2 ( $MH^+$ ).

#### Priprava aldhida

U diklorometansku otopinu alkohola (0.002mol/15mL)(Tablica 1)dodan je dipiridin krom (VI) oksid (piridil-dikromat, PDC, 0.003mol). Reakcijska smjesa miješana je na sobnoj temperaturi 3-18 sati. U reakcijsku smjesu dodano je 20 mL dietiletera te je tako razrijeđena reakcijska smjesa pročišćena na koloni florisila. Dobiveni produkt dodatno je pročišćen na koloni silikagela.

Prema postupku priprave polazeći od odgovarajućeg alkohola (Tablica 1, spoj 1,3,4,5) dobiveni su derivati dibenzoazulena gdje su  $R_1$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $R_6$ ,  $R_7$ ,  $R_8$  i  $R_9 = H$ ,  $R_{10} = CHO$ , a  $R_2$   $R_3$  i  $R_4$ , te X kako je prikazano u Tablici 2.

Tablica 2.

| spoj | X | R <sub>2</sub> | R <sub>3</sub> | R <sub>4</sub> | <sup>1</sup> H NMR (ppm, CDCl <sub>3</sub> ) |
|------|---|----------------|----------------|----------------|--|
| 28   | O | F              | H              | H              | 7.07-7.52(m, 7H); 7.98 (s, 1H); 9.98 (s, 2H) |
| 29   | O | Cl             | H              | H              | 7.16-7.60(m, 7H); 8.01 (s, 1H); 9.99 (s, 2H) |
| 30   | O | H              | H              | H              | 7.2-7.68(m, 7H); 7.95 (s, 1H); 9.99 (s, 2H)  |
| 31   | S | H              | H              | H              | 7.33-7.68(m, 7H); 7.95 (s, 1H); 9.99 (s, 2H) |

Sljedeći spojevi opisani u primjerima 106-113 pripremljeni su iz aldehida prikazanih u Tablici 2 i odgovarajućih fosfornih ilida prema proceduri opisanoj u primjeru 106.

Primjer 106**4-(11-Fluoro-8-oksa-1-tia-dibenzo[e,h]azulen-2-il)-akrilna kiselina metil ester**

U otopinu aldehida 28 (0.07g, 0.0024mmol) u toluenu (10 mL) dodan je ilid III (metil(trifenil)fosforanilid acetat) (0.08g, 0.0024mmol). Reakcijska smjesa miješana je uz refluks 4 sata, a potom je ohlađena na sobnu temperaturu, uparena do suha te ekstrahirana etil acetatom. Nakon pročišćavanja kolonskom kromatografijom izoliran je kristalinični produkt (0.03g).

<sup>1</sup>H NMR (ppm, CDCl<sub>3</sub>): 3.82 (s, 3H); 6.31 (d, 1H, J=15.67 Hz); 7.01-7.07 (m, 2H); 7.12-7.17 (m, 1H); 7.21-7.46 (m, 4H); 7.48 (s, 1H); 7.80 (d, 1H, J=15.69 Hz).

Primjer 107**4-(11-Kloro-8-oksa-1-tia-dibenzo[e,h]azulen-2-il)-akrilna kiselina metil ester**

U otopinu aldehida 29 (0.15g, 0.48mmol) u tetrahidrofuranu (20 mL) dodan je ilid III (0.24g, 0.72mmol). Reakcijska smjesa miješana je uz refluks 4 sata, a potom je ohlađena na sobnu temperaturu, uparena do suha te ekstrahirana etil acetatom. Nakon pročišćavanja kolonskom kromatografijom izoliran je kristalinični produkt (0.08g).

<sup>1</sup>H NMR (ppm, CDCl<sub>3</sub>): 3.82 (s, 3H); 6.30 (d, 1H, J=15.68 Hz); 7.08-7.57 (m, 8H); 7.80 (d, 1H, J=15.68 Hz).

Primjer 108**4-(11-Fluoro-8-oksa-1-tia-dibenzo[e,h]azulen-2-il)-but-3-en-2-on**

U otopinu aldehida 28 (0.14g, 0.47mmol) u toluenu (10 mL) dodan je ilid IV (acetilmetilentrifenilfosforan) (0.15g, 0.47mmol). Reakcijska smjesa miješana je uz refluks 4 sata, a potom je ohlađena na sobnu temperaturu, uparena do suha te ekstrahirana etil acetatom. Nakon pročišćavanja kolonskom kromatografijom izoliran je kristalinični produkt (0.08g).

<sup>1</sup>H NMR (ppm, CDCl<sub>3</sub>): 2.35 (s, 3H); 6.60 (d, 1H, J=15.85 Hz); 7.02-7.08 (m, 2H); 7.14-7.17 (m, 1H); 7.22-7.48 (m, 4H); 7.52 (s, 1H); 7.65 (d, 1H, J=15.86 Hz).

Primjer 109**4-(11-Kloro-8-oksa-1-tia-dibenzo[e,h]azulen-2-il)-but-3-en-2-on**

U otopinu aldehida 29 (0.15g, 0.48mmol) u tetrahidrofuranu (10 mL) dodan je ilid IV (0.15g, 0.47mmol). Reakcijska smjesa miješana uz refluks 4 sata, a potom je ohlađena na sobnu temperaturu, uparena do suha te ekstrahirana etil acetatom. Nakon pročišćavanja kolonskom kromatografijom izoliran je kristalinični produkt (0.08g).

<sup>1</sup>H NMR (ppm, CDCl<sub>3</sub>): 2.39 (s, 3H); 6.61 (d, 1H, J=15.87 Hz); 7.01-7.60 (m, 8H); 7.65 (d, 1H, J=15.86 Hz).

Primjer 110**3-(11-Fluoro-8-oksa-1-tia-dibenzo[e,h]azulen-2-il)-akrilna kiselina**

Hidroliza estera pripremljenog kao što je opisano u primjeru 106 (0.03g, 0.085mmol) provedena je s 2M KOH (refluks 2-5 sati) te zakiseljavanjem reakcijske smjese koncentriranom HCl. Dobiveni kristalinični produkt je odfiltriran te ispran s vodom (0.02g).

<sup>1</sup>H NMR (ppm, CDCl<sub>3</sub>): 6.3 (d, 1H); 7.02-7.09 (m, 2H); 7.12-7.17 (m, 1H); 7.22-7.48 (m, 4H); 7.53 (s, 1H); 7.9 (d, 1H).

Primjer 111**3-(11-Fluoro-8-oksa-1-tia-dibenzo[e,h]azulen-2-il)-propanska kiselina**

U etanolnu otopinu (10mL) kiseline pripremljene u primjeru 107 dodano je 5 mg 5%-tni Pd/C koji je navlažen vodom (50%). Reakcijska smjesa miješana je na sobnoj temperaturi u atmosferi vodika pri tlaku od 300 kPa. Nakon filtriranja katalizatora i uparavanja otapala dobiven je produkt koji je pročišćen kolonskom kromatografijom na stupcu silikagela.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): 2.83 (t, 2H); 3.23 (t, 2H); 6.93-7.45 (m, 7H).

**Primjer 112****Metil-3-(8-oksa-1-tia-dibenzo[e,h]azulen-2-il)-propenoat**

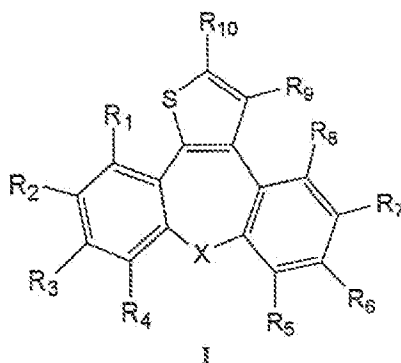
- 5 U otopinu aldehida 30 (0.6g, 2.16mmol) u toluenu (20 mL) dodan je metil (trifenilfosforaniliden)acetat (0.72g, 2.16mmol). Reakcijska smjesa miješana uz refluks 4 sata, a potom je ohlađena na sobnu temperaturu, uparena do suha te ekstrahirana etil acetatom. Nakon pročišćavanja na kolonskoj kromatografiji izoliran je kristalinični produkt (0.90g).  
<sup>1</sup>H NMR (ppm, CDCl<sub>3</sub>): 3.82 (s, 3H); 6.30 (d, 1H, J=15.68 Hz); 7.20-7.74 (m, 9H); 7.84 (d, 1H, J=15.68 Hz).

**Primjer 113****Metil-3-(1,8-ditia-dibenzo[e,h]azulen-2-il)-propenoat**

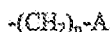
- 10 U otopinu aldehida 31 (0.25g, 0.89mmol) u toluenu (20 mL) dodan je metil (trifenilfosforaniliden)acetat (0.28g, 0.85mmol). Reakcijska smjesa miješana uz refluks 4 sata, a potom je ohlađena na sobnu temperaturu, uparena do suha te ekstrahirana etil acetatom. Nakon pročišćavanja na kolonskoj kromatografiji izoliran je kristalinični produkt (0.25g).  
<sup>1</sup>H NMR (ppm, CDCl<sub>3</sub>): 3.82 (s, 3H); 6.30 (d, 1H, J=15.68 Hz); 7.20-7.74 (m, 9H); 7.84 (d, 1H, J=15.68 Hz).

**PATENTNI ZAHTEJEVI**

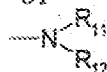
- 20 1. Derivati dibenzoazulena, njihove farmakološki prihvatljive soli i solvati prikazani strukturom I



- 25 naznačene time da:  
 X može biti CH<sub>2</sub>, ili heteroatom kao O, S, S(=O), S(=O)<sub>2</sub> ili NR<sub>13</sub> gdje R<sub>13</sub> ima značenje vodika, C<sub>1-6</sub> alkila, C<sub>1-6</sub> alkilkarbonila, arilkarbonila, C<sub>1-6</sub> alkilsulfonila ili arilsulfonila a R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub>, R<sub>8</sub>, R<sub>9</sub> neovisno jedan o drugom označavaju supstituente koji mogu biti vodik, halogeni (fluor, klor ili brom); ili C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> alkili, alkenili, arili ili heteroarili; ili mogu biti različite skupine: halometil, hidroksi, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> alkoksi ili ariloksi, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> alkiltio ili ariltio, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> alkilsulfonil, cijano, amino, mono i di C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> substituirani amini, derivati karboksilne skupine (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> karboksilne kiseline i njihovi anhidridi, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> nesupstituirani, mono- di- supstituirani amidi, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> alkil ili aril esteri), C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> derivati karbonične skupine (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> alkil ili aril karbonili), a R<sub>10</sub> mogu biti supstituenti kao što su: C<sub>2</sub>-C<sub>15</sub> alkili, C<sub>2</sub>-C<sub>15</sub> alkenili, C<sub>2</sub>-C<sub>15</sub> alkinili, arili ili heteroarili, C<sub>1</sub>-C<sub>15</sub> haloalkili, C<sub>1</sub>-C<sub>15</sub> hidroksialkili, C<sub>1</sub>-C<sub>15</sub> alkiloksi, C<sub>1</sub>-C<sub>15</sub> alkiltio, C<sub>2</sub>-C<sub>15</sub> alkilkarbonili, C<sub>2</sub>-C<sub>15</sub> alkilkarboksilna kiselina, C<sub>2</sub>-C<sub>15</sub> alkilesteri, C<sub>1</sub>-C<sub>15</sub> alkilsulfonili, C<sub>1</sub>-C<sub>15</sub> alkilarilsulfonili, arilsulfonili i C<sub>1</sub>-C<sub>15</sub> alkilamini prikazani općom strukturom

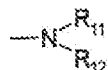


- 40 gdje n ima značenje 0-15 gdje jedna ili više metilenskih skupina može biti zamjenjena atomom kisika ili sumpora, a, A ima značenje:  
 peteročlanog ili šesteročlanog zasićenog ili nezasićenog prstena s jednim, dva ili tri heteroatoma ili značenje

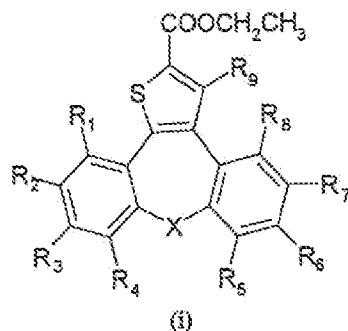


- gdje R<sub>11</sub> i R<sub>12</sub> neovisno jedno o drugom imaju značenje vodika, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> alkila, alkenila, alkinila, arila ili heteroarila, ili heterocikla s 1-3 heteroatoma.
- 45 2. Spoj i sol prema zahtjevu 1 naznačen time da je R<sub>10</sub> CH=CH(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>COR<sub>14</sub> gdje je R<sub>14</sub> alkil, alkiloksi ili aril.  
 3. Spoj i sol prema zahtjevu 1 naznačen time da je R<sub>10</sub> CH<sub>2</sub>OH, CH=CHCH<sub>2</sub>OH ili CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH.  
 4. Spoj i sol prema zahtjevu 1 naznačen time da je R<sub>10</sub> (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>A, CH<sub>2</sub>O(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>A, CH=CHCH<sub>2</sub>O(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-A ili CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-A.  
 5. Spoj i sol prema zahtjevu 4 naznačen time da je A morfolin-4-il, piperidin-1-il ili pirolidin-1-il.

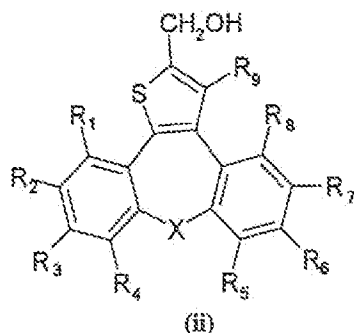
6. Spoj i sol prema zahtjevu 4 naznačen time da je A



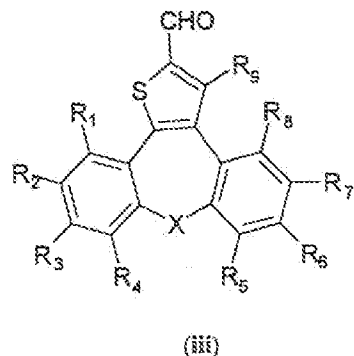
7. Spoj i sol prema zahtjevu 6 naznačen time da su  $R_{11}$  i  $R_{12}$  H,  $\text{CH}_3$  ili  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ .  
 8. Spoj i sol prema zahtjevu 1 naznačen time da je  $R_2$  H,  $\text{SCH}_3$ , F, Cl, Br ili  $\text{CH}_3$ .  
 9. Spoj i sol prema zahtjevu 1 naznačen time da je  $R_3$  H,  $\text{OCH}_3$ , F, Cl, Br,  $\text{CF}_3$  ili  $\text{CH}_3$ .  
 10. Spoj i sol prema zahtjevu 1 naznačen time da je  $R_4$  H, F, Cl ili  $\text{CH}_3$ .  
 11. Spoj i sol prema zahtjevu 1 naznačen time da je  $R_6$  H, F, ili Cl.  
 12. Postupak za pripremu spojeva prikazanih strukturom I prema zahtjevu 1 naznačen time da se esteri strukture (i),



gdje svi radikali i simboli imaju značenje kako je navedeno u zahtjevu 1 podvrgnu reakciji hidridne redukcije kod čega nastaju alkoholi strukture (ii),



gdje svi radikali i simboli imaju značenje prema zahtjevu 1, koji se zatim mogu oksidirati s piridinildikromatom ili piridinilklorokromatom i prevesti u aldehide strukture (iii),



gdje svi radikali i simboli imaju značenje prema zahtjevu 1, a ovi mogu reagirati s trifenilfosfornim reagensom strukture II



II

kod čega dolazi do produženja lanca i formiranja spojeva strukture I prema zahtjevu 2, koji sredstvima za hidrogeniranje (diizobutilaluminijev hidrid,  $\text{LiAlH}_4$ , vodik uz katalizator) daju alkohole strukture I, gdje  $R_{10}$  ima

značenje  $\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{OH}$  ili  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ , a svi ostali radikali i simboli prema zahtjevu 3, da bi zatim alkoholi strukture I prema zahtjevu 3 reagirali

a) sa spojevima strukture III

5



III

10 kod čega nastaju amino spojevi strukture I, gdje A ima značenje heterocikla s dušikom u prstenu prema zahtjevu 5 ili A ima značenje tercijarnog aminoalkila prema zahtjevu 6, s time da je moguće djelovanjem  $\text{I}_2$  i zračenjem tercijarne amine prevesti u sekundarne amine strukture I, gdje je  $\text{R}_{11}$  ima značenje H, a svi ostali radikali i simboli imaju značenje prema zahtjevu 7, ili

15 b) da se alkoholi strukture I prema zahtjevu 3 djelovanjem sredstava za halogeniranje prevedu u halogen derivate strukture I, gdje je  $\text{R}_{10}$  ima značenje  $(\text{CH}_2)_n\text{Hal}$ , (gdje Hal ima značenje F, Cl, Br, ili I) a svi ostali radikali i simboli imaju značenje prema zahtjevu 3, koji se zatim djelovanjem cijanida prevedu u nitrile strukture I gdje je  $\text{R}_{10}$   $(\text{CH}_2)_n\text{CN}$ , koji se zatim hidrogenacijom prevedu u primarne amine strukture I, gdje  $\text{R}_{11}$  i  $\text{R}_{12}$  imaju značenje H, a svi ostali radikali i simboli imaju značenje prema zahtjevu 7, koji se zatim mogu N-alkiliranjem s alkilhalogenidima prevesti u sekundarne ili tercijarne amine strukture I, gdje svi radikali i simboli imaju značenje prema zahtjevu 7 ili njihove kvarterne amonijeve soli.

13. Spojevi strukture I prema zahtjevu 1

- 20 Dimetil-[3-(8-oksa-1-tia-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetoksi)-propil]-amin hidroklorid  
Dimetil-[2-(8-oksa-1-tia-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetoksi)-etil]-amin hidroklorid  
4-[2-(8-Oksa-1-tia-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetoksi)-etil]-morfolin hidroklorid  
1-[2-(8-Oksa-1-tia-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetoksi)-etil]-piperidin hidroklorid  
1-[2-(8-Oksa-1-tia-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetoksi)-etil]-pirolidin hidroklorid  
25 [3-(9-Kloro-8-oksa-1-tia-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetoksi)-propil]-dimetil-amin  
[2-(9-Kloro-8-oksa-1-tia-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetoksi)-etil]-dimetil-amin  
4-[2-(9-Kloro-8-oksa-1-tia-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetoksi)-etil]-morfolin  
1-[2-(9-Kloro-8-oksa-1-tia-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetoksi)-etil]-piperidin  
1-[2-(9-Kloro-8-oksa-1-tia-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetoksi)-etil]-pirolidin  
30 [3-(11-Kloro-8-oksa-1-tia-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetoksi)-propil]-dimetil-amin  
[2-(11-Kloro-8-oksa-1-tia-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetoksi)-etil]-dimetil-amin  
4-[2-(11-Kloro-8-oksa-1-tia-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetoksi)-etil]-morfolin  
1-[2-(11-Kloro-8-oksa-1-tia-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetoksi)-etil]-piperidin  
1-[2-(11-Kloro-8-oksa-1-tia-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetoksi)-etil]-pirolidin  
35 [3-(11-Fluoro-8-oksa-1-tia-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetoksi)-propil]-dimetil-amin hidroklorid  
[2-(11-Fluoro-8-oksa-1-tia-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetoksi)-etil]-dimetil-amin hidroklorid  
4-[2-(11-Fluoro-8-oksa-1-tia-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetoksi)-etil]-morfolin hidroklorid  
1-[2-(11-Fluoro-8-oksa-1-tia-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetoksi)-etil]-piperidin hidroklorid  
1-[2-(11-Fluoro-8-oksa-1-tia-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetoksi)-etil]-pirolidin hidroklorid  
40 [3-(1,8-Ditja-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetoksi)-propil]-dimetil-amin hidroklorid  
[2-(1,8-Ditja-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetoksi)-etil]-dimetil-amin hidroklorid  
4-[2-(1,8-Ditja-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetoksi)-etil]-morfolin hidroklorid  
1-[2-(1,8-Ditja-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetoksi)-etil]-piperidin hidroklorid  
1-[2-(1,8-Ditja-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetoksi)-etil]-pirolidin hidroklorid  
45 [3-(11-Fluoro-1,8-ditja-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetoksi)-propil]-dimetil-amin hidroklorid  
[2-(11-Fluoro-1,8-ditja-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetoksi)-etil]-dimetil-amin hidroklorid  
4-[2-(11-Fluoro-1,8-ditja-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetoksi)-etil]-morfolin hidroklorid  
1-[2-(11-Fluoro-1,8-ditja-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetoksi)-etil]-piperidin hidroklorid  
1-[2-(11-Fluoro-1,8-ditja-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetoksi)-etil]-pirolidin hidroklorid  
50 [3-(11-Kloro-1,8-ditja-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetoksi)-propil]-dimetil-amin hidroklorid  
[2-(11-Kloro-1,8-ditja-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetoksi)-etil]-dimetil-amin hidroklorid  
4-[2-(11-Kloro-1,8-ditja-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetoksi)-etil]-morfolin hidroklorid  
1-[2-(11-Kloro-1,8-ditja-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetoksi)-etil]-piperidin hidroklorid  
1-[2-(11-Kloro-1,8-ditja-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetoksi)-etil]-pirolidin hidroklorid  
55 [3-(11-Bromo-1,8-ditja-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetoksi)-propil]-dimetil-amin hidroklorid  
[2-(11-Bromo-1,8-ditja-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetoksi)-etil]-dimetil-amin hidroklorid  
4-[2-(11-Bromo-1,8-ditja-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetoksi)-etil]-morfolin  
1-[2-(11-Bromo-1,8-ditja-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetoksi)-etil]-piperidin  
1-[2-(11-Bromo-1,8-ditja-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetoksi)-etil]-pirolidin  
60 [3-(10-Trifluorometil-1,8-ditja-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetoksi)-propil]-dimetil-amin  
Dimetil-[2-(10-trifluorometil-1,8-ditja-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetoksi)-etil]-amin hidroklorid  
4-[2-(10-Trifluorometil-1,8-ditja-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetoksi)-etil]-morfolin

1-[2-(10-Trifluorometil-1,8-ditia-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetoksi)-etil]-piperidin hidroklorid  
 1-[2-(10-Trifluorometil-1,8-ditia-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetoksi)-etil]-pirolidin hidroklorid  
 [3-(10-Kloro-1,8-ditia-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetoksi)-propil]-dimetil-amin  
 2-[2-(10-Kloro-1,8-ditia-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetoksi)-etil]-dimetil-amine  
 5 1-[2-(10-Kloro-1,8-ditia-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetoksi)-etil]-piperidin hidroklorid  
 1-[2-(10-Kloro-1,8-ditia-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetoksi)-etil]-pirolidin  
 [3-(10-Bromo-1,8-ditia-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetoksi)-propil]-dimetil-amin hidroklorid  
 [2-(10-Bromo-1,8-ditia-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetoksi)-etil]-dimetil-amine hidroklorid  
 1-[2-(10-Bromo-1,8-ditia-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetoksi)-etil]-piperidin hidroklorid  
 10 1-[2-(10-Bromo-1,8-ditia-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetoksi)-etil]-pirolidin  
 [2-(10-Bromo-1,8-ditia-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetoksi)-propil]-dimetil-amin hidroklorid  
 [3-(9,11-Dimetil-1,8-ditia-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetoksi)-propil]-dimetil-amin hidroklorid  
 [2-(9,11-Dimetil-1,8-ditia-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetoksi)-etil]-dimetil-amin hidroklorid  
 1-[2-(9,11-Dimetil-1,8-ditia-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetoksi)-etil]-pirolidin hidroklorid  
 15 [3-(10,11-Dikloro-1,8-ditia-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetoksi)-propil]-dimetil-amin hidroklorid  
 [2-(10,11-Dikloro-1,8-ditia-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetoksi)-etil]-dimetil-amin hidroklorid  
 4-[2-(10,11-Dikloro-1,8-ditia-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetoksi)-etil]-morfolin hidroklorid  
 1-[2-(10,11-Dikloro-1,8-ditia-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetoksi)-etil]-piperidin hidroklorid  
 1-[2-(10,11-Dikloro-1,8-ditia-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetoksi)-etil]-pirolidin hidroklorid  
 20 [3-(9-Kloro-11-fluoro-1,8-ditia-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetoksi)-propil]-dimetil-amin hidroklorid  
 [2-(9-Kloro-11-fluoro-1,8-ditia-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetoksi)-etil]-dimetil-amin hidroklorid  
 4-(11-Fluoro-8-oksa-1-tia-dibenzo[e,h]azulen-2-il)-akrilna kiselina metil ester  
 4-(11-Kloro-8-oksa-1-tia-dibenzo[e,h]azulen-2-il)-akrilna kiselina metil ester  
 4-(11-Fluoro-8-oksa-1-tia-dibenzo[e,h]azulen-2-il)-but-3-en-2-on  
 25 4-(11-Kloro-8-oksa-1-tia-dibenzo[e,h]azulen-2-il)-but-3-en-2-on  
 3-(11-Fluoro-8-oksa-1-tia-dibenzo[e,h]azulen-2-il)-akrilna kiselina  
 3-(11-Fluoro-8-oksa-1-tia-dibenzo[e,h]azulen-2-il)-propanska kiselina  
 3-(11-Kloro-8-oksa-1-tia-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetoksi)-propilamin  
 3-(8-Oksa-1-tia-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetoksi)-propilamin  
 30 *N,N*-Dimetil-[3-(11-metilsulfanil-1,8-ditia-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetoksi)-propil]-amin  
*N,N*-Dimetil-[2-(11-metilsulfanil-1,8-ditia-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetoksi)-etil]-amin  
*N,N*-Dimetil-[3-(10-metil-1,8-ditia-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetoksi)-propil]-amin  
*N,N*-Dimetil-[2-(10-metil-1,8-ditia-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetoksi)-etil]-amin  
*N,N*-Dimetil-[3-(11-metil-1,8-ditia-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetoksi)-propil]-amin  
 35 *N,N*-Dimetil-[2-(11-metil-1,8-ditia-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetoksi)-etil]-amin  
*N,N*-Dimetil-[3-(10-metoksi-8-oksa-1-tia-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetoksi)-propil]-amin  
*N,N*-Dimetil-[2-(10-metoksi-8-oksa-1-tia-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetoksi)-etil]-amin  
 1-(2-(10-Metoksi-8-oksa-1-tia-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetoksi)-etil)-piperidin  
 1-(2-(10-Metoksi-8-oksa-1-tia-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetoksi)-etil)-pirolidin  
 40 3-(10-Metoksi-8-oksa-1-tia-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetoksi)-propilamin  
*N,N*-Dimetil-[3-(6-kloro-1,8-ditia-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetoksi)-propil]-amin  
*N,N*-Dimetil-[2-(6-kloro-1,8-ditia-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetoksi)-etil]-amin  
 3-(6-Kloro-1,8-ditia-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetoksi)-propilamin  
*N,N*-Dimetil-[3-(10-fluoro-1,8-ditia-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetoksi)-propil]-amin  
 45 *N,N*-Dimetil-[2-(10-fluoro-1,8-ditia-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetoksi)-etil]-amin  
 [2-(3-Dimetilamino-propoksi-metil)-1-tia-8-aza-dibenzo[e,h]azulen-8-il]-fenil-metanon  
 [2-(2-Dimetilamino-etoksi-metil)-1-tia-8-aza-dibenzo[e,h]azulen-8-il]-fenil-metanon  
*N,N*-Dimetil-[3-(8H-1-tia-8-aza-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetoksi)-propil]-amin  
*N,N*-Dimetil-[2-(8H-1-tia-8-aza-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetoksi)-etil]-amin  
 50 [3-(11-Fluoro-8-oksa-1-tia-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetoksi)]-propilamin hidroklorid  
 [3-(1,8-Ditia-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetoksi)]-propilamin  
*N,N*-Dimetil-[3-(3-(8-oksa-1-tia-dibenzo[e,h]azulen-2-il)-propiloksi)-propil]-amin  
*N,N*-Dimetil-[2-(3-(8-oksa-1-tia-dibenzo[e,h]azulen-2-il)-propiloksi)-etil]-amin  
*N,N*-Dimetil-[3-(3-(1,8-ditia-dibenzo[e,h]azulen-2-il)-propiloksi)-propil]-amin  
 55 *N,N*-Dimetil-[2-(3-(1,8-ditia-dibenzo[e,h]azulen-2-il)-propiloksi)-etil]-amin  
*N,N*-Dimetil-[3-(8H-1-tia-dibenzo[e,h]azulen-2-il)-metoksi]-propil-amin  
*N,N*-Dimetil-[2-(8H-1-tia-dibenzo[e,h]azulen-2-il)-metoksi]-etil-amin  
*N,N*-Dimetil-[3-(3-(1,8-ditia-dibenzo[e,h]azulen-2-il)-aliloksi)-propil]-amin  
*N,N*-Dimetil-[2-(3-(1,8-ditia-dibenzo[e,h]azulen-2-il)-aliloksi)-etil]-amin  
 60 *N,N*-Dimetil-[3-(8-benzil-8H-1-tia-8-aza-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetoksi)-propil]-amin  
*N,N*-Dimetil-[2-(8-benzil-8H-1-tia-8-aza-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetoksi)-etil]-amin  
*N*-Metil-[3-(11-kloro-8-oksa-1-tia-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetoksi)-propil]-amin

*N*-Metil-{2-(11-kloro-8-oksa-1-tia-dibenzo[*e,h*]azulen-2-ilmetoksi)-etil}-amin

*N*-Metil-{3-(8-oksa-1-tia-dibenzo[*e,h*]azulen-2-ilmetoksi)-propil}-amin

*N*-Metil-{3-(1,8-ditia-dibenzo[*e,h*]azulen-2-ilmetoksi)-propil}-amin

Metil-3-(8-oksa-1-tia-dibenzo[*e,h*]azulen-2-il)-propenoat

Metil-3-(1,8-ditia-dibenzo[*e,h*]azulen-2-il)-propenoat

2-(1,8-Ditia-dibenzo[*e,h*]azulen-2-il)-etilamin

14. Upotreba spojeva strukture I prema zahtjevu 2-3 kao međuprodukata za pripravu dibenzoazulenskih spojeva s anti-inflamatornim djelovanjem.

15. Upotreba spojeva strukture I prema zahtjevu 4-11 kao inhibitora produkcije citokina ili medijatora upale u liječenju i profilaksi bilo kojeg patološkog stanja ili bolesti koje je izazvano prekomjernom nereguliranim produkcijom citokina ili medijatora upale s time da se netoksična doza pogodnih farmaceutskih pripravaka može aplicirati per os, parenteralno ili lokalno.

## 15 SAŽETAK

Izum se odnosi na dibenzoazulenske spojeve prikazane strukturom I kao i na njihove farmaceutske pripravke u svrhu inhibicije faktora nekroze tumora alfa (od engl. tumor necrosis factor alfa TNF- $\alpha$ ), interleukina 1 (IL-1) u sisavaca u svim bolestima i stanjima kod koje se ovi medijatori pojačano izlučuju. Spojevi, koji su predmet izuma pokazuju i analgetsko djelovanje te se mogu koristiti za ublažavanje boli.